



FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**INSUFICIENCIA CARDIACA: PREVALENCIA,  
REGISTRO Y VALOR DIAGNÓSTICO DEL PÉPTIDO  
CEREBRAL NATRIURÉTICO**

CRISTINA LORENA HORRILLO GARCÍA

Directoras: M<sup>a</sup> Victoria Castell Alcalá  
Mercedes Sánchez Martínez  
Madrid 2012





FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA Y MICROBIOLOGÍA  
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 Madrid

**MERCEDES SÁNCHEZ MARTÍNEZ, PROFESORA ASOCIADA DE  
MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA**

**I N F O R M A** que D<sup>a</sup>. **Cristina Horrillo García** ha realizado bajo mi co-  
dirección, junto a la prof M<sup>a</sup> Victoria Castell, la Memoria de Investigación  
titulada **“Insuficiencia Cardíaca: Prevalencia, Registro y Valor diagnóstico  
del Péptido Cerebral Natriurético”** para optar al Título de Doctor.

Y para que conste y a los efectos oportunos, lo firmo en Madrid a cinco de Julio  
de dos mil doce.







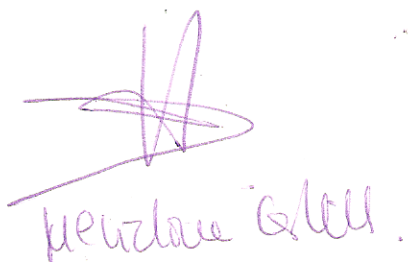


FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 Madrid

**MARIA VICTORIA CASTELL ALCALÁ,  
PROFESORA ASOCIADA DE MEDICINA**

**INFORMA** que D<sup>a</sup>. **Cristina Horrillo García** ha realizado bajo mi co-  
dirección, junto a la profesora Mercedes Sánchez Martínez, la Memoria de  
Investigación titulada **“Insuficiencia Cardíaca: Prevalencia, Registro y Valor  
diagnóstico del Péptido Cerebral Natriurético”** para optar al Título de  
Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, lo firmo en Madrid a veintiuno de Junio de  
dos mil doce.





**A Óscar**



## **AGRADECIMIENTOS**

A las Doctoras Mercedes Sánchez y M<sup>a</sup> Victoria Castell, profesoras de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, directoras de mi tesis, por su dedicación, paciencia y por enseñarme a disfrutar de la investigación gracias a la ilusión con la que hacen día a día su trabajo.

Al Doctor Ángel Otero, jefe del departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Madrid. Por ser una de las personas que empezó a moldearme como médico desde que comencé a estudiar medicina y aún continúa haciéndolo, incansable en su profesión y fuente de sabiduría siempre disponible... una referencia a seguir.

A Ricardo Rodríguez y Rocío Queipo, profesionales en la complicada ciencia de la estadística... por su paciencia, disponibilidad y lucidez a la hora de elaborar el pilar básico de este trabajo.

Al Doctor José Luis Martínez Carrasco, tutor en mis años de residente, por su dedicación y por iniciarme en el mundo de la investigación.

Al Doctor José M<sup>a</sup> Lobos por acogerme en el grupo que inició este proyecto, el cual se ha podido culminar después de 8 años.

A mis padres, Joaquín y Vicen y a mis hermanas Beatriz y Patricia, por estar siempre a mi lado, apoyarme y no dejarme caer al caminar por la imprevisible y fascinante senda de la vida.

A Óscar, por ayudarme a crecer como profesional y como persona; por ser el motor de mis objetivos y mis ilusiones transmitiéndome día a día energía, seguridad y templanza.

A mi futura hija, por llenarme de vida.

A todos los que me han enseñado algo en estos años... gracias.

## ÍNDICE

---





1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. OBJETIVOS.....	39
3. INSUFICIENCIA CARDIACA: PREVALENCIA Y REGISTRO EN LAS HISTORIAS CLÍNICAS.....	43
4. VALOR DIAGNÓSTICO DEL BNP EN ATENCIÓN PRIMARIA.....	73
5. CONCLUSIONES.....	103
6. BIBLIOGRAFÍA.....	107
7. RESUMEN.....	129
8. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	135
9. GLOSARIO.....	143
10. APÉNDICE.....	147



<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. Problemática actual de la insuficiencia cardiaca.....</b>	<b>11</b>
1.1.1. Epidemiología.....	11
1.1.2. Dificultades diagnósticas.....	15
<b>1.2. Características fisiológicas de los péptidos natriuréticos.....</b>	<b>18</b>
1.2.1. Características generales.....	18
1.2.2. Péptido atrial natriurético (ANP).....	20
1.2.3. Péptido cerebral natriurético (BNP).....	22
1.2.4. Acciones del ANP y BNP.....	24
<b>1.3. Péptidos natriuréticos en la práctica clínica.....</b>	<b>26</b>
1.3.1. Diferencias entre el ANP y el BNP.....	26
1.3.2. Factores que interfieren con los péptidos natriuréticos.....	27
1.3.3. Ventajas del BNP como marcador diagnóstico de la insuficiencia cardiaca.....	29
<b>1.4. Evidencia científica de los péptidos natriuréticos.....</b>	<b>30</b>
1.4.1. Péptido atrial natriurético (ANP).....	31
1.4.2. Péptido cerebral natriurético (BNP) .....	32
1.4.3. Variabilidad del BNP.....	33
1.4.4. NT-proBNP frente al BNP: diferencias en la aplicación clínica.....	34
<b>1.5. Péptido cerebral natriurético tipo B (BNP) en Atención Primaria.....</b>	<b>36</b>
1.5.1. Insuficiencia cardiaca: diagnóstico en Atención Primaria.....	36
1.5.2. BNP como herramienta diagnóstica en Atención Primaria.....	37

<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>39</b>
<b>2.1. Objetivos del estudio: prevalencia y registro de la insuficiencia cardiaca en Atención Primaria.....</b>	<b>41</b>
<b>2.2. Objetivos del estudio: valor diagnóstico del BNP en Atención Primaria.....</b>	<b>42</b>
<b>3. INSUFICIENCIA CARDIACA: PREVALENCIA Y REGISTRO EN LAS HISTORIAS CLÍNICAS EN ATENCIÓN PRIMARIA.....</b>	<b>43</b>
<b>3.1. Justificación del estudio.....</b>	<b>45</b>
<b>3.2. Material y método.....</b>	<b>46</b>
3.2.1. Diseño y emplazamiento del estudio.....	46
3.2.2. Población del estudio.....	46
3.2.3. Variable principal.....	48
3.2.4. Otras variables.....	49
3.2.5. Fuente de datos.....	50
3.2.6. Análisis estadístico.....	50
<b>3.3. Resultados.....</b>	<b>52</b>
3.3.1. Características basales .....	52
3.3.2. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca.....	55
3.3.3. Asociación de la insuficiencia cardiaca con los factores de riesgo y la comorbilidad.....	57
3.3.4. Frecuencia de registro de la insuficiencia cardiaca en las historias clínicas electrónicas de Atención Primaria.....	59
3.3.5. Variables asociadas al infra registro de la insuficiencia cardiaca.....	60
3.3.6. Ingresos en los pacientes con insuficiencia cardiaca.....	61

3.3.7. Mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca.....	63
3.3.8. Factores pronósticos de la mortalidad.....	65
<b>3.4. Discusión.....</b>	<b>67</b>
<b>4. VALOR DIAGNÓSTICO DEL BNP EN ATENCIÓN PRIMARIA.....</b>	<b>73</b>
<b>4.1. Material y método.....</b>	<b>75</b>
4.1.1. Diseño y emplazamiento del estudio.....	75
4.1.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	77
4.1.3. Selección de la muestra e intervenciones.....	78
4.1.4. Análisis estadístico.....	83
<b>4.2. Resultados.....</b>	<b>84</b>
4.2.1. Esquema general del estudio.....	84
4.2.2. Análisis descriptivo de la muestra.....	85
4.2.3. Análisis bivariado del BNP.....	88
4.2.4. Curvas ROC.....	92
4.2.5. Análisis multivariante: BNP con los factores de riesgo.....	95
<b>4.3. Discusión.....</b>	<b>96</b>
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>103</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>107</b>
<b>7. RESUMEN.....</b>	<b>129</b>
<b>8. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>135</b>
<b>9. GLOSARIO.....</b>	<b>143</b>
<b>10. APÉNDICE.....</b>	<b>147</b>



## **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN**

---





## **1.1. PROBLEMÁTICA ACTUAL DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

### **1.1.1. Epidemiología**

#### **Prevalencia de la insuficiencia cardiaca**

##### Prevalencia mundial

La insuficiencia cardiaca (IC) es uno de los retos más importantes para el clínico en la actualidad, debido a que cuando se manifiestan los síntomas la enfermedad está avanzada y posee un mal pronóstico (Banegas JR et al. 2008).

Los estudios epidemiológicos nacionales en Estados Unidos mostraron ya en 1999, una prevalencia del 1,1% en > 40 años duplicándose dicha prevalencia cada 20 años (National Center for Health Statistic of USA. 2003). No se han hallado estudios recientes epidemiológicos a nivel nacional en este país, aunque la prevalencia, en estudios realizados en diferentes estados americanos ha ido en aumento (He J et al. 2001).

Un estudio epidemiológico de IC realizado al suroeste de Europa (estudio EPICA) muestra una prevalencia global del 4,4% con distribución homogénea en hombres y en mujeres y similar a la encontrada en otros estudios europeos (Douglas M et al. 2005).

La prevalencia de IC está aumentando en el mundo desarrollado y se espera que lo siga haciendo en las próximas décadas, hasta duplicar las cifras actuales en los próximos 15 años (Muñiz J et al. 2006). El aumento de la esperanza de vida en la población y la mayor supervivencia de los pacientes con cardiopatía isquémica u otras cardiopatías debido a la mejora en los

tratamientos, son las principales causas de este comportamiento epidémico (Banegas JR et al. 2008; Rodríguez F et al. 2008).

### Prevalencia en España

En España los estudios más recientes sobre prevalencia de la IC son: a nivel nacional el estudio PRICE (Anguita MP et al. 2008) y el realizado en Asturias (Cortina A et al. 2001), donde la prevalencia de IC en mayores de 45 años es del 6,8% y del 5% respectivamente. Se puede destacar que la prevalencia de IC en nuestro país es ligeramente superior a la encontrada en otros países europeos (Douglas M et al. 2005) y es preocupante la progresión que ha tenido en los últimos años; en un periodo de 4 años (desde 2004 al 2008), en población mayor de 40 años, pasó a tener una prevalencia de IC del 1-2% (Cortina et al. 2001) al 6,8% (Banegas JR et al. 2008; Anguita MP et al. 2008) estando distribuida de forma similar en varones y mujeres.

Al analizar la prevalencia por grupos de edad, en el estudio PRICE (Anguita MP et al. 2008) y el realizado en Asturias (Cortina et al. 2001) muestran una prevalencia de IC en mayores de 75 años del 18,7% y 16% respectivamente. Estudios realizados en Servicios de Urgencias Españoles (estudio EAHE) (Jacob et al. 2011) muestran que del 30% de los pacientes dados de alta en Urgencias el 17% pasaron por unidades de corta estancia debido a la IC. Tanto el estudio PRICE como el EAHE tienen en común que la prevalencia de la IC es el doble en mayores de 75 años con respecto al grupo

de 65-74 (en el primero es del 8% y en el segundo del 16,1%), con gran relevancia de esta enfermedad en los pacientes ancianos.

### **Otros datos epidemiológicos**

#### Mortalidad

La IC tiene una mortalidad elevada, un 50% del total de los pacientes con IC fallecen a los 4 años y de los pacientes ingresados un 40% mueren o reingresan (Franco JM et al. 2000; Lobos JM. 2003); además es una de las principales causas de muerte cardiovascular en España, detrás de la cardiopatía isquémica (Banegas JR et al. 2008; Rodriguez F et al. 2008), subestimándose el verdadero impacto de esta enfermedad sobre la mortalidad, ya que al coexistir con otras enfermedades, como la cardiopatía isquémica o la hipertensión arterial (HTA), el registro de la mortalidad se atribuye a estas últimas en lugar de a la IC (Rodriguez F et al. 2008).

En algunos países, entre ellos España, la mortalidad por IC ajustada por edad ha disminuido en parte gracias a las nuevas estrategias de tratamiento (MacIntyre K. 2000; Dickstein K et al. 2008).

Se ha demostrado que la adherencia al tratamiento disminuye la morbimortalidad y mejora el bienestar del paciente (Granger BB et al. 2005). En concreto el tratamiento con los Inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ha demostrado una reducción de la mortalidad. En el estudio CONSENSUS (*the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival*

*Study*)(The CONSENSUS Trial Study Group. 1987) los IECA tuvieron una reducción del riesgo relativo del 27% y de un 16% en el estudio SOLVD (*Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure*)(The SOLVD Investigators. 1991).

### Ingresos y comorbilidad

La IC supone, con un 2,6%, la segunda causa de ingreso hospitalario en España y la primera a partir de los 65 años, es causa del 5% de los ingresos hospitalarios urgentes y los pacientes con ella ocupan el 10% de las camas hospitalarias (Dickstein K et al. 2008).

Este dato traducido a gasto sanitario supone el 2% del presupuesto sanitario nacional (Rodríguez F et al. 2008; Dickstein K et al. 2008; Pascual D et al. 2004).

El estudio EAHFE (Jacob J et al. 2011) (estudio descriptivo transversal realizado en 10 Servicios de Urgencias de hospitales españoles en el que se recogió la información de 1.017 pacientes consecutivos atendidos por insuficiencia cardiaca durante 1 mes) mostró que el 70% de los pacientes fueron hospitalizados y, del 30% que fue dado de alta desde Urgencias, el 17% pasó por estas unidades de observación. Todo ello se traduce en una elevada carga asistencial de esta patología en los Servicios de Urgencias.

Este estudio muestra que 1 de cada 4 pacientes atendidos con insuficiencia cardiaca en los Servicios de Urgencias no tenían diagnóstico previo.

La IC, además posee una elevada comorbilidad que limita la calidad de vida del paciente en estadios avanzados (Banegas JR et al. 2008; Rodriguez F et al. 2008; Lobos JM et al. 2002).

Este síndrome clínico constituye la vía final común de múltiples cardiopatías, incluyendo la isquémica y la hipertensiva que, entre ambas, explican más del 75% de los casos incidentes de IC (Lobos JM. 2003; Lobos JM et al. 2002). De esta forma la comorbilidad asociada a esta patología hace que subestimemos el verdadero impacto de la enfermedad en la mortalidad. Por ejemplo, cuando una persona fallece por cardiopatía isquémica o enfermedad hipertensiva el certificado de defunción refleja estas enfermedades como causa de la muerte y no la insuficiencia cardíaca (Banegas J et al. 2008; Muñiz J et al. 2006).

### **1.1.2. Dificultades diagnósticas**

#### **Manejo de la IC en las consultas de Atención Primaria (AP)**

A pesar de que la insuficiencia cardíaca puede considerarse una entidad clásica en la medicina clínica, su diagnóstico no deja de constituir un reto para el médico, ya que la correcta aplicación de las medidas terapéuticas en los distintos estadios de la IC tiene efectos clínicos y pronósticos beneficiosos ampliamente demostrados (Dickstein K et al. 2008). La importancia de reconocer y diagnosticar precozmente y de forma adecuada la IC es un aspecto crucial.

El diagnóstico clínico de la IC para el médico de familia puede plantear dificultades, sobre todo en sus fases iniciales y en determinados grupos de pacientes (ancianos, obesos, pacientes con comorbilidad) que son casi la norma en las consultas de AP (Díaz S et al. 2001).

Los síntomas y signos clásicos como la disnea, la presencia de edemas, la fatiga o la astenia son comunes en la población general y con frecuencia no son debidos a IC sino a otras enfermedades prevalentes (enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia venosa crónica, mala condición física, causas psíquicas, etc... por lo que su especificidad es muy baja (Díaz S et al. 2001). En cambio, otros síntomas como la disnea paroxística nocturna (DPN) o la ortopnea, que presentan una mayor especificidad, tienen una sensibilidad baja (Lobos JM et al. 2002). Finalmente algunos signos clínicos como la presencia de un tercer ruido o el aumento de la presión venosa yugular, que han mostrado una especificidad elevada, poseen sin embargo una variabilidad interobservador alta, y son de escasa utilidad en la práctica clínica sobre todo en AP (Díaz S et al. 2001). Por este motivo, los distintos signos y síntomas se han agrupado en forma de criterios diagnósticos, como por ejemplo los criterios de Framingham (MacKee PA et al. 1971), con el fin de optimizar la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo. Por tanto, el diagnóstico de IC debe establecerse en base a criterios clínicos, apoyados por la realización de algunas pruebas complementarias (electrocardiograma (ECG), radiología) e idealmente debe incluir una valoración objetiva de la función ventricular mediante ecocardiografía (Dickstein K et al. 2008).

### **Importancia del diagnóstico precoz en la IC**

La clasificación del American College of Cardiology/American Heart Association (Hunt SA et al. 2001) en los estadios A, B, C y D, hoy día ampliamente aceptada, subraya el enfoque preventivo de la IC a través del reconocimiento y actuación en estadios preclínicos como el estadio A (factores de riesgo estrechamente ligados al desarrollo de IC) y estadio B (presencia de daño cardíaco estructural ligado al ulterior desarrollo de IC). La importancia del diagnóstico precoz está plenamente reconocida en subgrupos con alta probabilidad de presentar una disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI), por ejemplo pacientes tras un infarto agudo de miocardio (IAM) en los que la ecocardiografía forma parte de la evaluación sistemática antes del alta (McKelvie RS et al. 1999).

El diagnóstico de esta enfermedad en los estadios A y B (pacientes asintomáticos) de la American College of Cardiology/American Heart Association se ha asociado a un mejor pronóstico de la enfermedad y una mejor respuesta al tratamiento, mejorando la calidad de vida del paciente cuando se diagnostica e inicia el tratamiento en dichos estadios (Guías de insuficiencia cardíaca de fistera. 2011).

Desde el punto de vista de rentabilidad el diagnóstico precoz de la IC reduciría el gasto sanitario por hospitalizaciones y la carga asistencial, principalmente en los Servicios de Urgencias (Martín F et al. 2009).

## **1.2. CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LOS PÉPTIDOS**

### **NATRIURÉTICOS**

#### **1.2.1. Características generales**

La importancia de test diagnósticos precoces que consigan detectar la IC en estadios iniciales es un pilar fundamental para abordar la problemática de la IC. Desde hace una década se estudian los péptidos natriuréticos como parte del mecanismo fisiopatológico de la IC.

Dentro de la homeostasis del sistema circulatorio se encuentran los mecanismos reguladores tradicionales: sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopresina y sistema nervioso simpático pero además, actualmente también se conocen los péptidos natriuréticos.

Estos péptidos son secretados desde el corazón a la sangre ante un estímulo de sobrecarga hídrica, siendo un enlace humoral entre el corazón y el riñón (Nuviala R. 2008) como se verá posteriormente.

El hallazgo de los péptidos natriuréticos fue un descubrimiento que hizo pensar que el corazón podría también actuar de forma similar a una glándula endocrina. En 1981 Bold et al. descubrieron el péptido atrial natriurético (ANP) y más tarde, en 1988 Sudah et al. aislaron el péptido cerebral natriurético (BNP) (Nuviala R. 2008).

Los péptidos natriuréticos son un grupo de sustancias peptídicas de estructura y funciones similares, pero genéticamente distintas (Almenar L et al. 2006). Hasta el momento se han identificado cuatro tipos de péptidos natriuréticos. Los péptidos natriuréticos auricular (ANP) y cerebral (BNP) son de

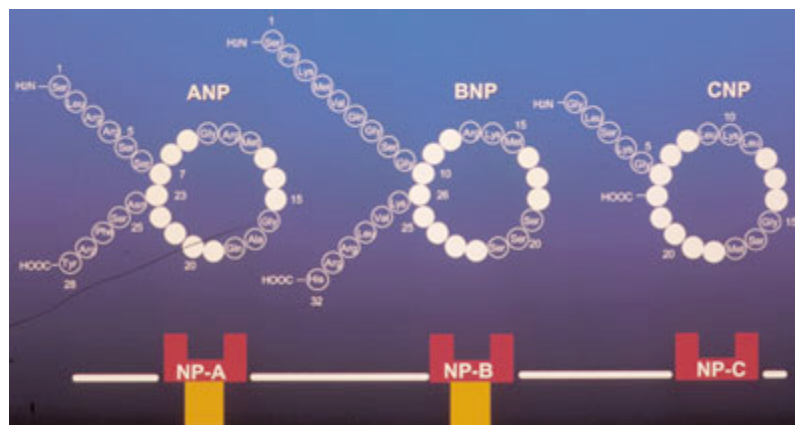


origen cardiaco. El péptido tipo C (CNP) es de origen endotelial y el tipo D que se ha aislado en serpientes (Valli N et al. 1999).

Su estructura bioquímica consiste en un esqueleto común de 17 aminoácidos (aa) cuya morfología anular resulta esencial para la unión al receptor y su actividad fisiológica (figura 1).

---

**Figura 1 : Estructura de los péptidos natriuréticos**



Cowie MR. A Heart Failure Profile of serum and plasma markers. ESC 2003

---

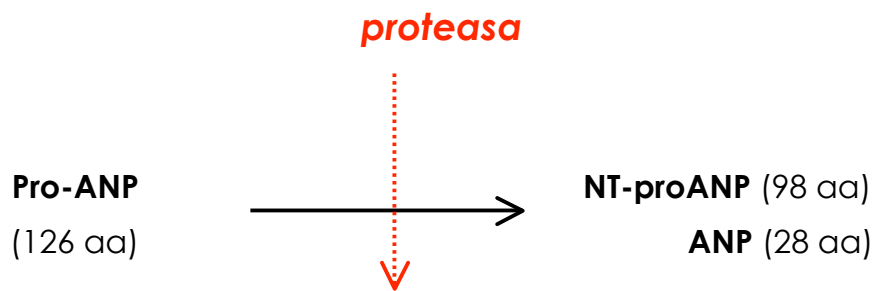
Los efectos fisiológicos comunes de estos péptidos están relacionados con la regulación de sodio y la homeostasis de la presión sanguínea (Quintanilla J et al. 2005).

Sin embargo, de estos cuatro péptidos los más útiles desde el punto de vista clínico son el ANP y el BNP por ser más estables a la hora de medirlos en sangre u orina (Almenar L et al. 2006; Quintanilla J et al. 2005).

También se destacan estos dos péptidos porque son están involucrados desde las fases precoces de la IC, liberándose desde la aurícula y el ventrículo en respuesta a la sobrecarga de presión y/o volumen. Según donde predomine su liberación podemos hablar de un péptido natriurético auricular (ANP) y ventricular (BNP) (Almenar L et al. 2006; Quintanilla J et al. 2005).

### **1.2.2. Péptido atrial natriurético (ANP)**

El ANP es una hormona polipeptídica cíclica compuesta de 28 aa. Se libera mayoritariamente en la aurícula al aumentar la presión de la pared, y en menor cantidad en el riñón, cerebro, pulmón y glándula pituitaria. Se almacena en los cardiomiocitos auriculares en forma de gránulos como pro-hormona o pro-ANP (formada por 126 aa) (Almenar L et al. 2006). El estímulo para su liberación es el aumento de la presión de la pared auricular. Tras su secreción a la circulación una proteasa la escinde en un extremo aminoterminal o NT-proANP (98 aa) y el fragmento carboxiterminal o ANP (biológicamente activo) (Yandle TG. 1994) (figura 2).

**Figura 2: Secreción del ANP**

En la IC, su expresión aumenta también en respuesta a otras hormonas, como la angiotensina II y la endotelina (Almenar L et al. 2006; Quintanilla J et al. 2005).

La concentración de NT-proANP puede utilizarse para valorar la liberación cardíaca de ANP.

El NT-proANP posee una vida media plasmática mayor que el ANP, siendo su valor en el plasma 10-50 veces la concentración de ANP (Hall C et al. 1995; Davitson NC et al. 1995).

El ANP desaparece rápidamente de la circulación, principalmente al unirse a los receptores (Maack T et al. 1987) y mediante hidrólisis de una endopeptidasa neutra (Mac Dovell G et al. 2002).

Debido a que el NT-proANP es menos variable y tiene una vida media más larga es mejor marcador que el ANP para valorar la sobrecarga hídrica (Rusqoaho H. 2003; Clerico A et al. 2004).

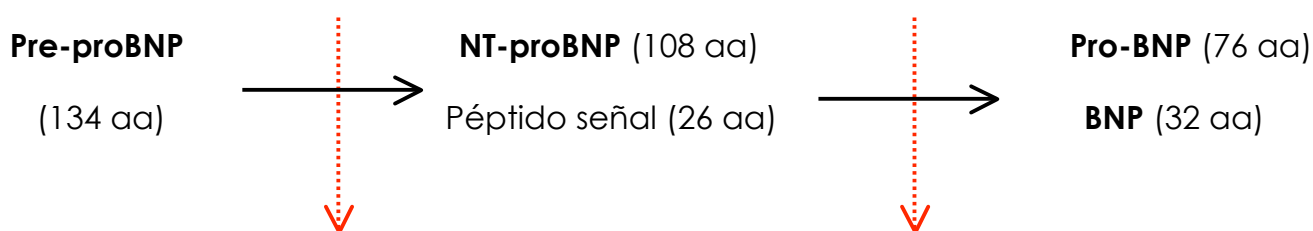
### 1.2.3. Péptido cerebral natriurético (BNP)

El péptido cerebral natriurético es un polipéptido de 32 aa. Contiene una estructura circular compuesta por 17 aa, común a todos los péptidos natriuréticos.

Se sintetiza en los cardiomiocitos ventriculares, aunque también en el cerebro y el amnios. Se almacena escasamente, por lo que su síntesis y liberación son casi inmediatas al estímulo recibido (Nuviola R. 2008; Quintanilla J et al. 2005). El estímulo para su liberación es la distensión o aumento de la presión sobre la pared ventricular. Se genera como precursor de 134 aa (pre-proBNP) que se escinde en un péptido señal de 26 aa y en un péptido de 108 aa (NTpro-BNP) (Doyama K et al. 1998).

Este último, se escinde por una furina en un fragmento aminoterminal inactivo o pro- BNP (76 aa) y el fragmento carboxiterminal biológicamente activo o BNP (figura 3).

**Figura 3: Secreción del pro-BNP y BNP**



Tanto el NT-proBNP, como el proBNP y el BNP pueden estar presentes en el miocardio y el plasma; pero el proceso de descomposición parece que se realiza en el miocardio (Mair J et al. 2001; Hunt PJ et al. 1995).

Al aumentar la presión de la pared ventricular aumenta la liberación de proBNP y BNP siendo marcadores muy sensibles de disfunción de ventrículo izquierdo (Almenar L et al. 2006).

Las diferencias entre las características bioquímicas y fisiológicas del ANP y el BNP se exponen en la tabla 1.

**TABLA 1: COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y FISIOLÓGICAS DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS**

	<b>ANP</b>	<b>BNP</b>
<b>COMPOSICIÓN</b>	28 aminoácidos	32 aminoácidos
<b>SÍNTESIS</b>	Aurículas	Ventrículos
<b>ESTÍMULO</b>	Aumento presión	Aumento presión
	AURICULAR	VENTRICULAR
<b>PRECURSOR</b>	Pre-pro ANP	Pre-pro BNP
<b>ALMACÉN</b>	Gránulos auriculares	No almacenamiento
<b>DEGRADACIÓN</b>	Plasma	Miocardio
<b>HORMONA ACTIVA</b>	ANP	BNP
<b>VIDA MEDIA PLASMÁTICA</b>	3 minutos	21 minutos

ANP: Péptido atrial natriurético

BNP: Péptido cerebral natriurético

La degradación de los péptidos natriuréticos se realiza mediante las endopeptidasas neutras (Nuviala R. 2008) (metaloproteínas de Zn), localizadas en el túbulo contorneado proximal, endotelio vascular, musculo liso y miocitos cardiacos.

La eliminación de los fragmentos N-aminoterminales se filtran por vía renal (Nuviala R. 2008; Yandle TG. 1994). Se está estudiando la posibilidad de cuantificar el NT-proBNP y el NT-proANP en la orina para ayudar al diagnóstico de la IC (Nuviala R. 2008).

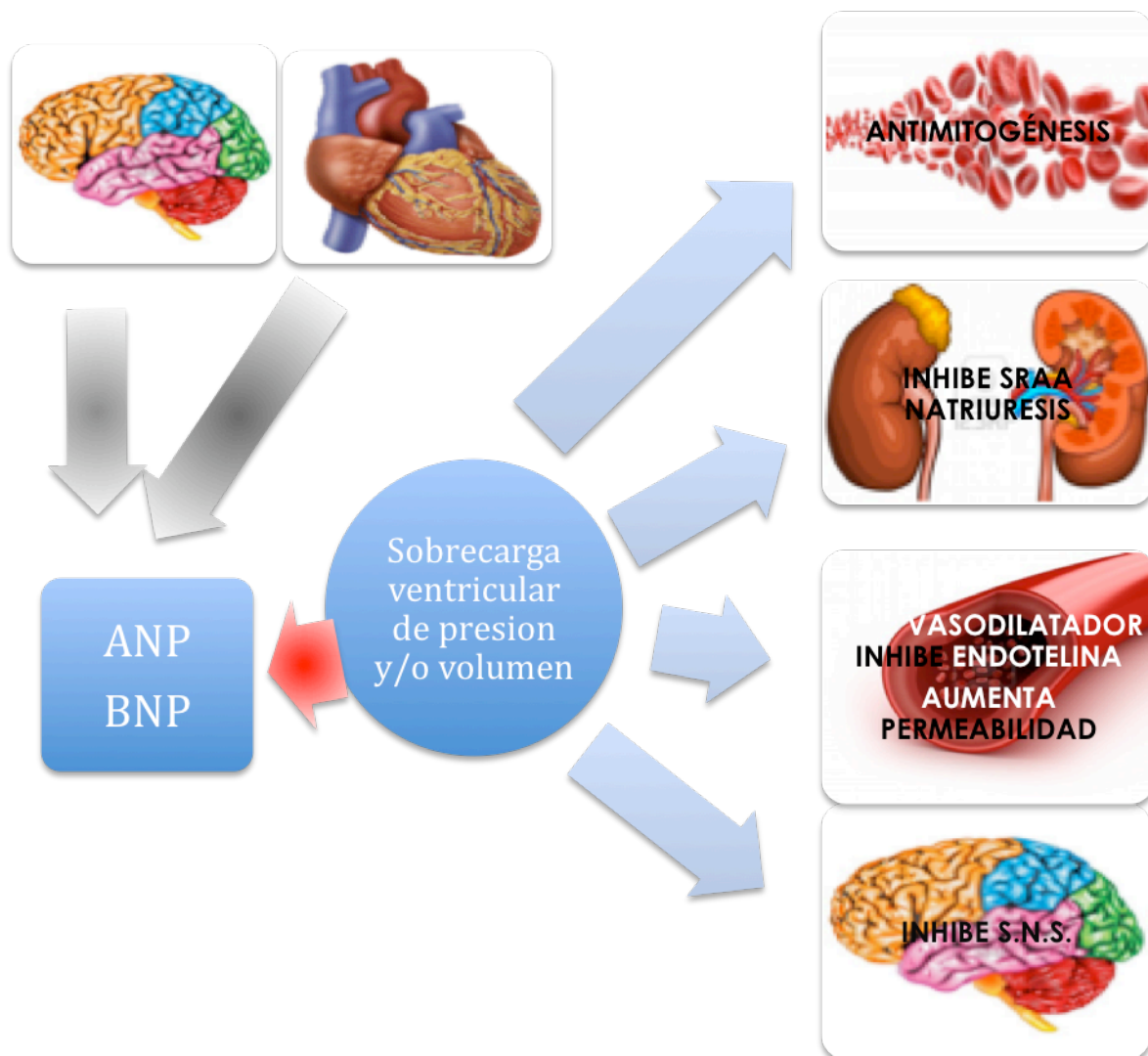
#### **1.2.4. Acciones del ANP y BNP**

Las acciones del BNP y ANP (Almenar et al. 2006; Quintanilla J et al. 2005) son similares (figura 4):

- Sus efectos biológicos a nivel cardiovascular producen VASODILATACIÓN mediante una disminución de la resistencia vascular periférica, aumento de la permeabilidad vascular, inhibición de la endotelina y efectos antiproliferativos sobre el músculo liso.
- A nivel renal AUMENTA EL FILTRADO GLOMERULAR mediante la inhibición de la secreción de renina-angiotensina, dilatación de las células mesangiales, dilatación de la arteriola renal aferente y constricción de la arteriola renal aferente.
- A nivel suprarrenal DISMINUYE LA SOBRECARGA CIRCULATORIA inhibiendo la síntesis de aldosterona y aumentando de esta forma la natriuresis y la diuresis.

- A nivel del *sistema nervioso central* DISMINUYE LA SECRECIÓN DE CORTICOTROPINA Y VASOPRESINA, reduce la avidez por la sal y la ingesta de agua; en el *sistema nervioso autónomo* produce disminución del tono simpático.
- 

**Figura 4: Acciones de los péptidos natriuréticos tipo A y B**



### **1.3. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

#### **1.3.1. Diferencias entre el ANP y el BNP**

En condiciones basales el corazón normal segrega (NT-pro)ANP, y en menor medida (NT-pro)BNP. Cuando existe IC se liberan (NT-pro)ANP y en mucha mayor cantidad (NT-pro)BNP, lo que provoca un mayor gradiente de concentración entre el corazón normal y el afectado. Por ello el (NT-pro) BNP posee una mejor sensibilidad clínica que el (NT-pro) ANP (Nuvala R. 2008; Almenar L et al. 2006).

Mientras que el ANP se almacena en gránulos auriculares el BNP no se almacena, y su liberación requiere un estímulo más prolongado. El ANP, sin embargo, tiene una liberación inmediata ante un estímulo (Mäntymaa P et al. 1993).

En humanos, los cambios posturales y la sobrecarga salina aguda modifican la presión auricular e incrementan los valores de ANP, pero no los de BNP (Almenar L et al. 2006), mientras que la sobrecarga crónica a base de dietas ricas en sal durante días produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de BNP (Almenar L et al. 2006).

Estos hallazgos hacen pensar que el ANP es una hormona de liberación rápida, mientras que el BNP reflejaría mejor la sobrecarga cardiaca crónica (Almenar L et al. 2006). . Debido a esto, el NT-pro BNP y el BNP parecen ser más aconsejables como marcadores de disfunción ventricular crónica que el ANP (Almenar L et al. 2006).



### **1.3.2. Factores que interfieren con los péptidos natriuréticos**

Los valores de los péptidos natriuréticos pueden modificarse en diversas situaciones. La insuficiencia renal aumenta sus niveles debido a la sobrecarga de volumen y disminución del aclaramiento renal de estos péptidos (Nuviala R. 2008; Yasue H et al. 1994).

Otros factores fisiológicos que pueden alterar las concentraciones de los péptidos natriuréticos son el ritmo circadiano, la edad, el sexo femenino y la postura corporal. El ejercicio intenso aumentaría los niveles de ANP sin modificar los de NT proBNP ni BNP. También ciertos fármacos como los IECA, agonistas adrenérgicos disminuirían los niveles de BNP y las hormonas tiroideas, esteroides y la ingesta de sodio los aumentaría (Nuviala R. 2008, Mair J et al. 2001) (tabla 2).

TABLA 2: VARIACIONES DE LOS NIVELES DE NT proBNP y BNP

VARIACIÓN NT proBNP y BNP	
<b>EDAD</b>	↑
<b>SEXO FEMENINO</b>	↑
<b>OBESIDAD</b>	↓
<b>INGESTA DE SAL CRÓNICA</b>	↑
<b>EJERCICIO INTENSO</b>	↑
<b>INSUFICIENCIA RENAL</b>	↑
<b>DISF DIASTÓLICA RESTRICTIVA</b>	↑
<b>IECA Y <math>\beta</math>-ADRENÉRGICOS</b>	↓
<b>HORMONAS TIROIDEAS</b>	↑
<b>ESTEROIDES</b>	↑

IECA: Inhibidor de la enzima conversora de angiotensina.

El papel de los péptidos natriuréticos, como se verá a continuación, en la IC es muy amplio. Se ha utilizado como marcador diagnóstico y pronóstico y como control del proceso y el tratamiento (Quintanilla J et al. 2005).

### **1.3.3. Ventajas del BNP como marcador diagnóstico de la IC**

En la práctica clínica se prefiere utilizar el BNP frente al ANP para evaluar la IC por diversas razones (Almenar L et al. 2006; Quintanilla J et al. 2005) (tabla 3):

- La secreción cardiaca basal de BNP es menor, por lo que en IC la diferencia de los niveles de BNP con respecto a los basales serán grandes.
- La respuesta al estímulo de aumento de presión por sobrecarga hídrica es mayor en el BNP que en el ANP.
- La vida media del BNP es de 20 min. mientras que la del ANP es de 3 min.
- El aumento del BNP en relación con la IC es 3 veces mayor que en el ANP.
- La localización cardiaca del BNP es predominantemente ventricular mientras que la del ANP es auricular, siendo más sensible a la disfunción ventricular (marcador importante para la IC).

**TABLA 3: VENTAJAS DEL BNP FRENTE AL ANP COMO MARCADOR DE INSUFICIENCIA CARDIACA.**

	<i>ANP</i>	<i>BNP</i>
<b>LOCALIZACIÓN</b>	AURÍCULA	VENTRÍCULO
<b>SECRECIÓN BASAL</b>	++	+
<b>SECRECIÓN TRAS ESTÍMULO (aumento de la presión hídrica)</b>	++	++++
<b>DIFERENCIA DE LOS NIVELES EN INSUFICIENCIA CARDÍACA</b>	+	+++
<b>VIDA MEDIA (minutos)</b>	3	20

#### 1.4. EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Desde el descubrimiento de los péptidos natriuréticos y su implicación con la patología cardíaca, se han realizado numerosos estudios en el ámbito de la Urgencia, Cardiología y en menor medida, en Atención Primaria.

Muchos o varios de esos estudios concluyen que ambos péptidos se consideran marcadores indirectos de gravedad de la IC (Almenar L et al. 2006; Wang J et al. 2004; Daniel B et al. 2004; Roig E. 2004).

### **1.4.1. Péptido atrial natriurético (ANP)**

El ANP, al ser secretado ante el estímulo de sobrecarga auricular, además de producir una vasodilatación y disminución de las resistencias periféricas mejora el perfil hemodinámico, reduciendo los valores de noradrenalina, angiotensina y aldosterona.

No obstante, a pesar de aumentar los valores circulantes de ANP a medida que la IC se agrava sus efectos beneficiosos se atenúan (Levin ER et al. 1998). Se cree que esto es tanto por una regulación a la baja de sus receptores como por una alteración de su degradación.

Su liberación plasmática es bastante precoz, de forma que se han detectado valores elevados de ANP en pacientes con disfunción ventricular izquierda, a pesar de hallarse asintomáticos y no haber presentado descompensación clínica (Benedict CR et al. 1996)

También se ha demostrado su utilidad para valorar el pronóstico de la IC asociándose a un aumento significativo de la mortalidad (Roig E. 2004).

En el estudio SAVE se demostró que los pacientes post-infarto agudo de miocardio con disfunción ventricular izquierda que presentaban elevación del ANP al alta hospitalaria tenía peor pronóstico durante el seguimiento (Roig E. 2004; Vantrimport P et al. 1998).

Sin embargo, debido a sus efectos beneficiosos es un marcador indirecto de gravedad en la IC, ya que no contribuye directamente a su mal pronóstico (Roig E. 2004).

A pesar de ello, el ANP aumenta especialmente en IC descompensada, mientras que tiende a normalizarse cuando el paciente se estabiliza y desaparece la sobrecarga hídrica (Roig E. 2004; Johnson W et al. 2002).

#### **1.4.2. Péptido cerebral natriurético (BNP)**

El BNP posee una alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar DVI y su utilidad aumenta día a día (Roig E. 2004; Osca J et al. 2002; Salomone O. 2002).

Además, debido a la posibilidad de su rápida determinación, se ha empleado para mejorar la eficacia diagnóstica en los Servicios de Urgencias, donde descarta el origen cardíaco de la disnea, evitando la realización de pruebas complementarias innecesarias e ingresos (Roig E. 2004; Lemos J et al. 2003; Morrison L et al. 2002).

Los valores elevados de BNP también han demostrado su utilidad para determinar el pronóstico de la IC durante su evolución. Es eficaz en pacientes asintomáticos o con pocos síntomas, en los que los valores elevados de BNP se identificaron como independientes de mortalidad a los 2 años (Roig E. 2004); en la IC avanzada los valores elevados de BNP al alta permitieron identificar a los pacientes con mayor mortalidad o necesidad de reingreso por IC (Roig E. 2004; Cheng V et al. 2001; Verger R et al. 2002).

En el estudio Val-HEFT, donde 5.010 pacientes recibieron valsartan o placebo además del tratamiento convencional, los valores elevados de BNP se asociaron a una mayor incidencia de eventos durante un seguimiento de 2

años (Roig E. 2004; Latini R et al. 2002). Dado su importante valor predictivo negativo, se ha sugerido que los valores de BNP pueden ser útiles para guiar el tratamiento médico de forma individualizada. Así, los pacientes con valores elevados de BNP, a pesar de seguir un tratamiento óptimo deberían ser considerados de alto riesgo y, por tanto, susceptibles a otras opciones terapéuticas (O'Brien R et al. 2003).

### **1.4.3. Variabilidad del BNP**

Al igual que ocurre con otras hormonas, el tratamiento de la IC puede modificar el valor pronóstico del BNP. Se ha demostrado que el tratamiento con IECA y los  $\beta$ -bloqueantes reducen concentraciones de pro-BNP, atenuando su valor predictivo (Latini R. 2002).

El BNP aumenta con la insuficiencia renal crónica, el ejercicio intenso, ingesta elevada de sal de forma continuada, la inmersión en agua, la edad (de 3 a 5 veces más altas en > 75 años) y mujeres (niveles ligeramente superiores); mientras que disminuye en obesos con IC crónica (Almenar L et al. 2006).

El aumento del BNP es menor cuando el paciente posee disfunción diastólica excepto cuando esta disfunción se debía a un patrón restrictivo en el flujo transmitral (en este caso los valores de BNP eran similares a los de disfunción sistólica) (Almenar L et al. 2006).

#### **1.4.4. NTproBNP frente al BNP: diferencias en la aplicación clínica**

Según la evidencia científica el NT-proBNP y BNP son los marcadores más usados en la práctica clínica para diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la IC.

El NT-proBNP tiene mayor vida media y mayor concentración plasmática que el BNP. Sin embargo, este último es más rápido de determinar y posee menor variación interindividual (aunque la variación intraindividual es mayor) (Anguita M et al. 2006) (tabla 4).

A pesar de los estudios realizados con el BNP, todavía no existe un consenso en la determinación de un valor de corte de BNP adecuado para el diagnóstico de IC.



**TABLA 4: DIFERENCIAS BIOLÓGICAS ENTRE EL NT-proBNP y BNP****VARIABILIDAD BIOLÓGICA DE LOS PN EN AUSENCIA DE PATOLOGÍA CARDIACA****Intraindividual (CV):**

BNP	43,6 – 58,6%
NT-proBNP	33,3%

**Interindividual (CV):**

BNP	27,9 – 44,2%
NT-proBNP	36,5%

En **mediciones seriadas** se habla de cambios significativos ante aumentos de:

<b>BNP</b>	123 – 169% respecto al valor basal
------------	---------------------------------------

<b>NT-proBNP</b>	92% respecto al valor basal
------------------	--------------------------------

Wu et al. (2003): Am J Cardiol 92:628-31

De ahí que según el ámbito en el que nos encontremos sea más útil un marcador u otro, por ejemplo, en Urgencias y Atención Primaria se utiliza el BNP por ser una determinación más rápida, mientras que en consultas ambulatoria de Medicina Interna o Cardiología, al ser una determinación diferida se usa el NTproBNP. Por otro lado si lo que se quiere es realizar un

seguimiento del paciente o determinar el pronóstico se usa el NT-proBNP (Anguita M et al. 2006).

## **1.5. PÉPTIDO CEREBRAL NATRIURÉTICO TIPO B (BNP) EN ATENCIÓN PRIMARIA**

### **1.5.1. Insuficiencia cardiaca: diagnóstico en Atención Primaria**

La IC es una enfermedad que reta al médico de familia en su práctica clínica habitual debido a su difícil diagnóstico y al difícil acceso de pruebas que lo confirman, como el ecocardiograma.

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en la realización de una historia clínica exhaustiva, exploración física y pruebas de fácil acceso en la consulta de AP (radiografía (Rx) de tórax, ECG y analítica). La exploración física muestra signos muy inespecíficos y el ecocardiograma, prueba "gold standard" para diagnosticar dicha enfermedad (Dickstein K et al. 2008), es poco accesible para los médicos de familia y cuenta con largas listas de espera para su realización.

Sin embargo, ya se ha comentado la importancia de hacer un diagnóstico precoz de la IC, debido a su mal pronóstico cuando es diagnosticado en estadios avanzados.

Actualmente, no existe en la consulta de AP una prueba con alta especificidad y sensibilidad, que nos permita diagnosticar de manera precoz la IC.

### **1.5.2. BNP como herramienta diagnóstica en Atención Primaria**

La determinación plasmática del BNP ha sido identificada en diversos trabajos como un método excelente para el cribado de la disfunción ventricular izquierda en la población con sospecha diagnóstica (Osca J et al. 2002) o tras un infarto agudo de miocardio (Gonzalez AI et al. 2005). Sus valores plasmáticos se han asociado con el estado funcional del paciente y el grado de DVI (Osca J et al. 2002), y se puede utilizar como método de control del tratamiento de la IC en las consultas de AP (un buen tratamiento se correlacionaría con el descenso de las concentraciones de BNP).

Sin embargo, son pocos los estudios que valoran el BNP como test diagnóstico en las consultas de AP. Los resultados de las investigaciones disponibles son dispares (Silver MA et al. 2004). La determinación del BNP tiene un alto valor predictivo negativo para DVI y no sirve para discriminar el tipo de IC (sistólica o diastólica) (Osca J et al. 2002), pero existen controversias sobre si podría ser un método de screening en AP.

Por otro lado, este test se podría utilizar para seleccionar a los pacientes que, por su alto riesgo de padecer IC, deberían ser derivados para realizar un ecocardiograma (ya que es una prueba que tiene largas listas de espera).

La importancia de reconocer la IC lo antes posible, sobre todo en la población con un mayor perfil de riesgo, y la mala accesibilidad desde la consulta de AP a las pruebas diagnósticas confirmatorias, como la ecocardiografía, obligan a la búsqueda de nuevas herramientas que nos faciliten la aproximación diagnóstica.



## **CAPÍTULO 2. OBJETIVOS**

---



## 2.1. OBJETIVOS DEL ESTUDIO PREVALENCIA Y REGISTRO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN ATENCIÓN PRIMARIA

### **Objetivo general:**

- Calcular la prevalencia de la insuficiencia cardiaca en mayores de 65 años, según los criterios de la European Society of Cardiology (ESC) (Dickstein K et al. 2008) y la frecuencia de su registro en las historias clínicas electrónicas de Atención Primaria en un distrito de la Comunidad de Madrid.

### **Objetivos específicos:**

- Analizar la asociación del infra registro de la insuficiencia cardiaca en las historias clínicas de Atención Primaria con variables sociodemográficas y clínicas.
- Calcular el número de ingresos hospitalarios que se han realizado en un periodo de 4 años (desde el 1 de Junio del 2007 al 31 de Diciembre del 2011) en los pacientes que según los criterios de la ESC padecen insuficiencia cardiaca.
- Realizar un análisis de supervivencia de los pacientes con IC en un periodo de 4 años y la asociación de la mortalidad con variables sociodemográficas y clínicas.

## 2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO VALOR DIAGNÓSTICO DEL PÉPTIDO CEREBRAL NATRIURÉTICO (BNP) EN ATENCIÓN PRIMARIA

### **Objetivo general:**

- Determinar la validez y utilidad del BNP para diagnosticar precozmente a los pacientes con disfunción ventricular izquierda, con o sin síntomas, en las consultas de Atención Primaria.

### **Objetivos específicos:**

- Determinar el cociente de probabilidad para los diferentes valores del BNP, con el fin de establecer el valor a partir del cual se considera la prueba positiva, en aquellos pacientes con un perfil de riesgo de insuficiencia cardiaca elevado.
- Determinar la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo del BNP para diagnosticar precozmente a los pacientes con disfunción ventricular izquierda tanto asintomática como sintomática, en aquellos pacientes de Atención Primaria con un perfil de riesgo elevado.



### **CAPÍTULO 3. INSUFICIENCIA CARDIACA: PREVALENCIA Y REGISTRO EN LAS HISTORIAS CLÍNICAS**

---



#### 3.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Se han utilizado múltiples herramientas diagnósticas y terapéuticas para abordar la problemática de la IC, sin embargo son escasos los estudios que analizan uno de los pilares fundamentales del control de la IC: su registro en las historias clínicas. La detección de un infra registro tiene claras implicaciones pronósticas en la población afectada, muy especialmente cuando en esta patología un diagnóstico precoz es crucial para frenar la aparición de complicaciones.

En un estudio reciente realizado en el 2011 por Carmona et al. se estudia la prevalencia de IC en una población mayor de 14 años de la Comunidad de Madrid en base al registro de las historias clínicas de Atención Primaria hallando una prevalencia del 6,9% similar al estudio realizado en la población general española mayor de 45 años (estudio PRICE. 2008) que alcanza el 6,8% y al realizado en el 2001 (Cortina et al. 2001) en el Principado de Asturias en mayores de 40 años con el 5%.

El número de casos por IC ha aumentado en los últimos 20 años principalmente condicionado por el envejecimiento de la población, mayor atención sanitaria y una elevada inversión de recursos para su tratamiento (Martín FJ et al. 2009).

Los estudios revisados estiman la prevalencia a partir del registro clínico, en lugar de utilizar criterios objetivos por lo que los datos obtenidos podrían estar infravalorados. Por ello y dada la importancia pronóstica de un

diagnóstico precoz de la IC, se considera pertinente la realización del siguiente estudio.

## **3.2. MATERIAL Y MÉTODO**

### **3.2.1. Diseño y emplazamiento del estudio**

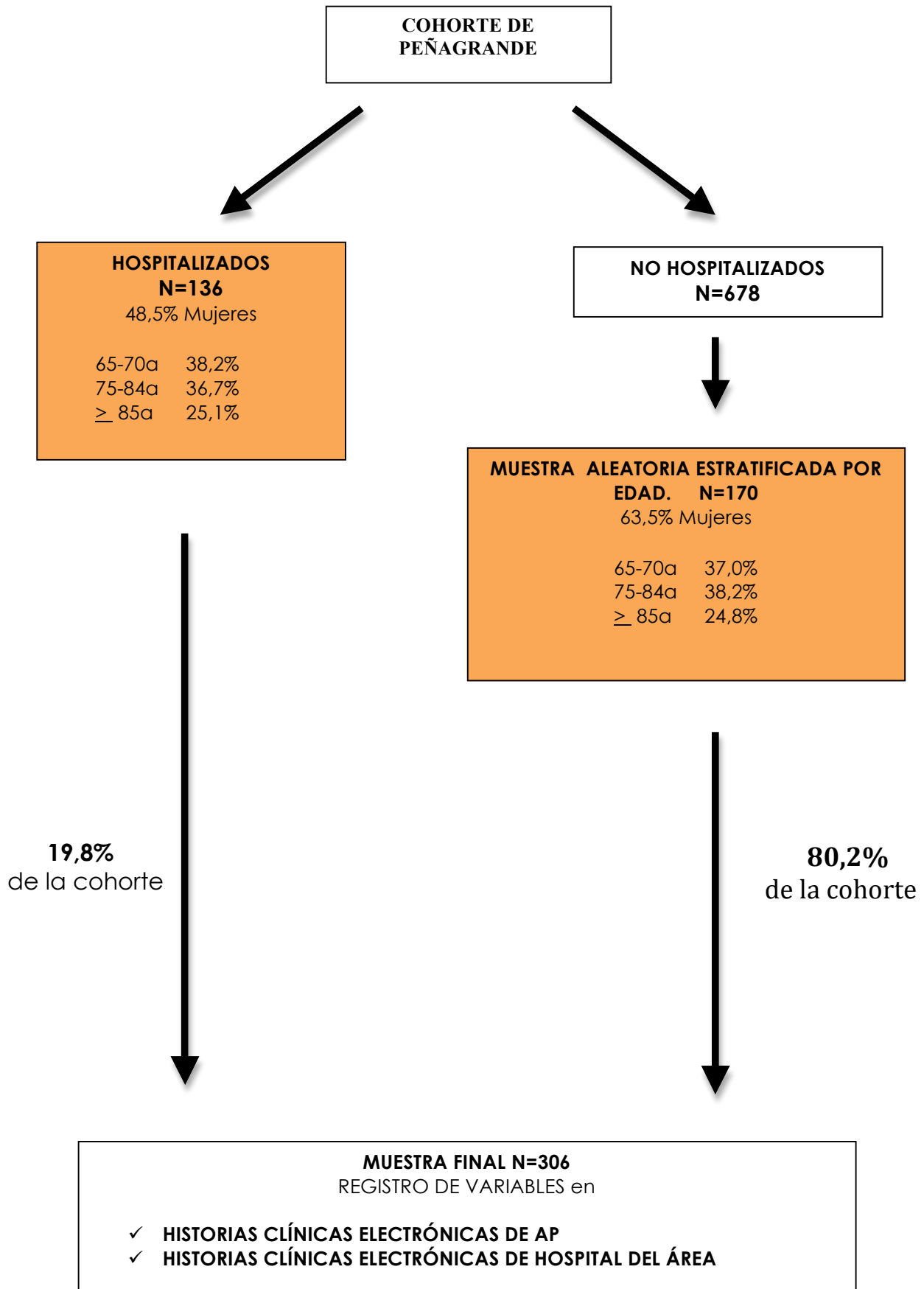
Estudio descriptivo transversal realizado a partir de la Cohorte de Peñagrande creada en Junio del 2007 sobre una población urbana de mayores de 65 años residentes en el Barrio de Peñagrande (Castell MV et al. 2010) situado en el distrito de Fuencarral, al norte de Madrid. Dicha población está formada por 46.600 habitantes (INE. 2008).

### **3.2.2. Población del estudio**

Los pacientes a estudiar se seleccionaron a partir del baseline de la Cohorte Peñagrande formado por 814 mayores de 65 años.

Debido a que la IC tiene un alto porcentaje de ingresos hospitalarios, de esta cohorte se seleccionó una muestra de 306 personas formada por los pacientes que habían sido hospitalizados en el 2008 (n=136), y una muestra aleatoria y estratificada por edad del resto de la cohorte (n=170) (figura 5).

FIGURA 5: DISEÑO DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO TRANSVERSAL



### 3.2.3. Variable principal:

- Se consideró *insuficiencia cardiaca* cuando los pacientes tenían recogidos en la historia clínica de AP y/o del Hospital: 1) al menos un síntoma y 2) algún signo típico de insuficiencia cardiaca y 3) evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo (tabla 5), según las guías revisadas de la ESC del 2008 para diagnóstico y tratamiento de la IC (Dickstein K et al. 2008).

---

**TABLA 5: DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA**

#### **INSUFICIENCIA CARDIACA**

**Síndrome clínico** con las siguientes **características**:

**Síntomas** (al menos uno) típicos de insuficiencia cardiaca (falta de aire en reposo o durante el ejercicio, fatiga, cansancio, inflamación de tobillos).

**y**

**Signos** (al menos uno) típicos de insuficiencia cardiaca (taquicardia, taquipnea, estertores pulmonares, derrame pleural, elevación de la presión yugular venosa, edema periférico, hepatomegalia)

**y**

Evidencia objetiva de **una anomalía estructural o funcional** del corazón en reposo (cardiomegalia, tercer sonido, soplos cardiacos, anomalías electrocardiográficas, concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos)

---

Dickstein K et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008)

---

- Se definió la variable *infra registro en AP* cuando un paciente cumplía los criterios de la ESC para IC y no estaba registrada en las historias clínicas electrónicas de AP.

#### 3.2.4. Otras variables

- Variables sociodemográficas: *edad* y *sexo*.
- *Factores de riesgo*: se definieron en base a las guías clínicas revisadas del 2008 de la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la IC. Se consideraron *factores de riesgo* la HTA, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, valvulopatía, tabaquismo, consumo de alcohol, obesidad, taquiarritmias, alteraciones del tiroides (hipo/hipertiroidismo) y miocardiopatía.
- *Comorbilidad*: pacientes que padecieran  $\geq 2$  de las siguientes patologías: EPOC, insuficiencia renal, caquexia, cardiopatía congénita, accidente cerebrovascular (ACVA), anemia y/o gota (Dickstein K et al. 2008).
- *Mortalidad*
- *Número de ingresos* totales en el periodo de 4 años, desde el 1 de Junio del 2007 al 31 de diciembre del 2011, en pacientes con y sin IC (según los criterios de la ESC).
- *Número de ingresos* por reagudización de la IC en un periodo de 4 años en pacientes con y sin IC según los criterios de la ESC.

#### **3.2.5. Fuente de datos**

Para definir las variables se consultaron las historias clínicas electrónicas de AP (programa informático OMI) y del hospital de referencia del área sanitaria al que pertenecía la población del Barrio de Peñagrande: el Hospital Universitario La Paz (programa HULP).

Se realizó una revisión sistemática de dichas historias en búsqueda de la existencia de cada uno de los síntomas, signos y anomalías objetivadas descritas en la guía ESC, así como de los factores de riesgo, comorbilidad e ingresos hospitalarios por IC u otras causas. Los datos basales de la cohorte fueron recogidos desde junio del 2007 a junio del 2008. La mortalidad se obtuvo a partir de los propios registros clínicos y de registro oficial de fallecimientos del Ministerio de Sanidad INDEF (INDEF. 2011) hasta el 31/12/2011. El resto de variables se consiguieron desde la base de datos original de la "Cohorte de Peñagrande" (Castell MV et al. 2010).

#### **3.2.6. Análisis estadístico**

Se describieron las características sociodemográficas (edad y sexo), factores de riesgo y comorbilidad en la muestra total (n=306) y con datos ponderados en la población de referencia (n=46.600). Se calculó la media y desviación estándar si la variable era cuantitativa y porcentaje con IC del 95% si la variable era cualitativa.

La ponderación se realizó en base a los porcentajes que aportaban a la muestra global (figura 5), la de hospitalizados y no hospitalizados, para así



extrapolar los datos a la “Cohorte de Peñagrande”. Posteriormente, desde la “Cohorte de Peñagrande”, se realizó una ponderación según la edad y el sexo para finalmente extrapolar los resultados a la población de referencia estudiada (el distrito de Fuencarral, al norte de Madrid).

Se llamó  $W_1$  al factor de ponderación por hospitalización,  $W_2$  al factor de ponderación por edad y sexo y  $W_f$  a la suma de  $W_1 + W_2$ . Para extrapolar los datos a la Cohorte de Peñagrande se ponderó la muestra por  $W_1$  y para extrapolarlos a la población de referencia por  $W_f$ .

Se calculó la prevalencia de la IC (según los criterios de la ESC), por edad, sexo y hospitalización, en la muestra y en la población de referencia. Los resultados se expresaron en porcentaje con IC del 95%.

Se calculó la frecuencia de diagnóstico de IC registrado en las historias clínicas electrónicas de AP en nuestra muestra y se estimó en la población de referencia.

Se analizó la frecuencia de infra registro y su relación con otros factores mediante regresión logística binaria.

Se realizó un análisis bivariado mediante regresión logística para estudiar la asociación de la IC con los factores de riesgo y la comorbilidad. Con las variables que mostraron una  $p < 0,2$  se hizo un análisis multivariante de la IC mediante regresión logística. Los resultados se presentaron en forma de odds ratio (OR), con IC del 95%.

Del total de los pacientes con IC se calculó la frecuencia de ingresos producidos por cualquier causa y sólo por IC, desde el 1 de Junio del 2007 al 31 de Diciembre del 2011, expresándose en porcentaje con IC del 95%. Se calculó mediante el test de la t-Student la media y desviación estándar de los ingresos globales (por cualquier causa) en los pacientes que padecían IC y los que no, así como los ingresos producidos por insuficiencia cardíaca en los pacientes con IC.

Se calculó la mortalidad dividiendo el número de pacientes que murieron durante el periodo del estudio (desde el 1 de Junio de 2007 al 31 de Diciembre de 2011) por el número observado de personas-año. El método de Kaplan-Meier se utilizó para calcular la supervivencia cruda y mediante regresión de Cox se ajustaron los factores confusores potenciales (edad continua y sexo). El primer análisis de supervivencia incluyó a todos los pacientes. El hazard ratio para la muerte con un 95% de intervalo de confianza se calculó para los pacientes con IC.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS 17.0 para Windows.

## **3.3. RESULTADOS**

### **3.3.1. Características basales**

La distribución por edad de la muestra fue homogénea, con una media de 77,6 años ( $\pm 7,2$ ) siendo mujeres el 56,9%. La HTA fue el factor de riesgo más prevalente en la población estudiada, alcanzando un 51,3% (IC95%45,3-57,1).

La comorbilidad estaba presente en el 15,5% (IC95%11,2-19,7) de la población (tabla 6 y 7).

---

**TABLA 6: DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO DE LA MUESTRA (N=306).**

CARACTERÍSTICAS BASALES		MUESTRA (N=306) N ( % )
EDAD EN QUINQUENIOS	65-69 años	58 19,0
	70-74 años	57 18,6
	75-79 años	63 20,6
	80-84 años	52 17,0
	≥85 años	76 24,8
SEXO	HOMBRE	132 43,1
	MUJER	174 56,9
EDAD ( Media ±DS)		77,6 ± 7,2

---

**TABLA 7: CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS INDIVIDUOS DE LA MUESTRA Y LA POBLACIÓN DE REFERENCIA. FACTORES CLÍNICOS.**

CARACTERÍSTICAS BASALES		MUESTRA (N=306)	POBLACIÓN DE REFERENCIA* (N=46.660)
		N (%)	% [IC 95%]
FACTORES DE RIESGO	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	170 55,6	51,3 (45,3-57,1)
	CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	33 10,8	7,4 (4,1-10,3)
	VALVULOPATÍA	21 6,9	5,3 (2,6-7,9)
	DIABETES MELLITUS	61 19,9	17,4 (13,0-21,8)
	CONSUMO DE ALCOHOL	112 36,6	36,5 (30,9-42,1)
	TABAQUISMO	46 15,0	15,8 (11,5-20,0)
	OBESIDAD	94 30,7	35,5 (29,9-41,1)
	ARRITMIA	49 16,0	11,2 (7,5-14,9)
	MIOCARDIOPATÍA	23 7,5	4,9 (2,3-7,5)
	ALTERACIÓN TIROIDEA	51 16,6	16,7 (12,4-21,1)
COMORBILIDAD	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	29 9,5	5,9 (3,1-8,7)
	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	31 10,1	8,5 (5,2-11,8)
	ALTERACIÓN RENAL	33 15,8	8,5 (5,2-11,8)
	CAQUEXIA	7 3,4	1,9 (0,3-3,7)
	CARDIOPATÍA CONGÉNITA	4 1,6	0,6 (0,1-2,3)
	ANEMIA	79 25,8	20,7 (16,0-20,4)
	GOTA	75 24,5	29,3 (23,9-34,5)
COMORBILIDAD		102 33,3	15,5 (11,2-19,7)

(\*) Datos ponderados para la población de referencia.

### 3.3.2. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca

El número de individuos de la muestra (n=306) que cumplían los criterios de IC según las guías de la ESC fue de 58 (19,0%). Este dato aumentaba con la edad y no variaba con el sexo ni con la hospitalización (tablas 8 y 9).

Cuando se ponderan los datos para estimar la prevalencia de la IC en la población de referencia, ésta asciende al 14,8% (IC95%10,6-18,9), aumentando con la edad (tabla 10), alcanzando en mayores de 85 años un 50,0%(IC95%33,7-66,3).

**TABLA 8: FRECUENCIA DE IC POR EDAD Y SEXO EN LA MUESTRA (N=306)**

SEXO	EDAD EN GRUPO DE 10 AÑOS			TOTAL
	65-74	75-84	85 ó mas	
<b>HOMBRE</b> N (%)	2 4,5 %	5 9,6 %	19 52,8 %	<b>26</b> <b>19,7 %</b>
<b>MUJER</b> N (%)	4 5,5 %	12 18,2 %	16 45,7 %	<b>32</b> <b>18,4 %</b>
<b>TOTAL</b> N (%)	6 5,1 %	17 14,4 %	35 49,3 %	<b>58</b> <b>19,0 %</b>

P< 0,001 (para edad)

P> 0,05 (para sexo)

**TABLA 9: FRECUENCIA DE IC EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y NO HOSPITALIZADOS DE LA MUESTRA**

SEXO	HOSPITALIZADOS		TOTAL
	SI	NO	
<b>HOMBRE</b> N (%)	11 15,7%	15 24,2%	<b>26</b> <b>19,7%</b>
<b>MUJER</b> N (%)	12 18,2 %	20 18,5%	<b>32</b> <b>18,4%</b>
<b>TOTAL</b> N (%)	23 16,9 %	35 20,6%	<b>58</b> <b>19,0 %</b>

P&gt;0.05

**TABLA 10: PREVALENCIA DE LA IC POR EDAD Y SEXO EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (N=46.600)**

SEXO	EDAD EN GRUPO DE 10 AÑOS			TOTAL
	65-74	75-84	85 ó mas	
<b>HOMBRE</b> % (95%IC)	4,6 (0,9-12,9)	10,8 (3,0-25,4)	58,3 (27,6-84,8)	<b>12,3 (5,8-18,7)</b>
<b>MUJER</b> % (95%IC)	5,6 (1,8-12,6)	16,9 (7,4-26,3)	46,7 (27,1-66,2)	<b>16,3 (10,8-21,8)</b>
<b>TOTAL</b> % (95%IC)	5,2 (1,3-9,0)	14,8 (7,6-21,9)	50,0 (33,7-66,3)	<b>14,8 (10,6-18,9)</b>

P&lt; 0,001 (para edad)

P= 0,3 (para sexo)

**TABLA 11: PREVALENCIA DE LA IC EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y NO HOSPITALIZADOS DE LA POBLACIÓN DE REFERENCIA**

SEXO	HOSPITALIZADOS		TOTAL
	SI	NO	
<b>HOMBRE</b>			
% (95%IC)	8,0 (0,9-26,0)	13,5 (5,8-21,1)	<b>12,3 (5,8-18,7)</b>
<b>MUJER</b>			
% (95%IC)	16 ,0 (4,5-36,0)	16,4 (10,4-22,3)	<b>16,3 (10,8-21,8)</b>
<b>TOTAL</b>			
% (95%IC)	12,0 (2,0-22,0)	15,3 (10,7-19,9)	<b>14,8 (10,6-19,0)</b>

P&gt;0.05

### 3.3.3. Asociación de la IC con los factores de riesgo y comorbilidad

El análisis bivariado mostró que en los individuos con comorbilidad aumentaba 3 veces el riesgo de padecer IC [OR 3,1 (IC 95% 1,7-5,6)].

La taquiarritmia y la miocardiopatía se asociaron de forma independiente con la presencia de IC, tras realizar un análisis multivariante ajustado por edad, sexo y otras variables clínicas. Por cada año aumenta el riesgo de padecer IC un 13% (tabla 12 y 13).

TABLA 12: ASOCIACIÓN DE IC VS FACTORES DE RIESGO. ANÁLISIS BIVARIADO.

FACTORES DE RIESGO	ODDS RATIO	IC 95%	SIG ESTAD (P)
TAQUIARRITMIA	5,1	2,4-11,3	<b>&lt;0,001</b>
MIOCARDIOPATÍA	29,3	7,8-109,9	<b>&lt;0,001</b>
COMORBILIDAD	3,1	1,7-5,6	<b>&lt;0,001</b>
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	1,8	0,6-5,1	<b>0,2</b>
DIABETES MELLITUS	0,6	0,3-1,4	0,3
VALVULOPATÍA	0,8	0,2-3,7	0,8
TABAQUISMO	1,1	0,7-1,6	0,6
CONSUMO DE ALCOHOL	0,9	0,4-1,6	0,6
OBESIDAD	1,4	0,7-2,6	0,3
ALTERACIONES TIROIDEAS	0,9	0,4-2,1	0,8
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	1,0	0,9-1,2	0,9



**TABLA 13: ASOCIACIÓN DE IC VS FACTORES DE RIESGO. ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

FACTORES DE RIESGO	ODDS RATIO	IC 95%	SIG ESTAD (P)
EDAD	1,13	1,07-1,19	<0,001
TAQUIARRITMIA	2,60	1,01-5,59	0,04
MIOCARDIOPATÍA	10,24	2,28-18,21	0,002
COMORBILIDAD	2,37	0,98-1,39	0,054

VARIABLES INTRODUCIDAS: edad, sexo, taquiarritmia, miocardiopatía , cardiopatía isquémica y comorbilidad.

---

### 3.3.4. Frecuencia de registro de la insuficiencia cardiaca en las historias clínicas electrónicas de Atención Primaria

De los 58 individuos que reunían criterios de insuficiencia cardiaca según la ESC, estaban registrados en la historia clínica de Atención Primaria 39 casos. Cuando se estiman estos datos en la población general el infra registro alcanza el 32,7% (IC95% 8,9-19,5).

### **3.3.5. Variables asociadas al infra registro de la insuficiencia cardiaca**

Se analizaron, mediante regresión logística binaria, las variables sociodemográficas (edad y sexo), hábitos tóxicos (alcoholismo y tabaquismo), patología cardiaca (hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y congénita, valvulopatía, obesidad, taquiarritmia y miocardiopatía), factores que complican la IC (alteraciones tiroideas, EPOC, insuficiencia renal, caquexia, accidente cerebrovascular y anemia) y la comorbilidad, y tan sólo la obesidad se relaciona con un mejor registro, con OR 0,15 (IC95%0,03-0,71). El ser diabético presenta una tendencia a asociarse a un mejor registro en la historia clínica con una OR 0,21 (IC95%0,04-1,11) (tabla 14).

**TABLA 14: VARIABLES ASOCIADAS AL INFRA REGISTRO DE LA IC EN LAS HISTORIAS CLÍNICAS DE AP. ANÁLISIS BIVARIADO**

INFRA REGISTRO EN AP vs VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	ODDS RATIO	IC 95%	SIG ESTAD (P)
NO OBESIDAD (ref. no obesidad) <b>OBESIDAD</b>	0,15	0,03-0,71	0,02
NO DIABETES MELLITUS (ref. NO diabético) <b>DIABÉTICO</b>	0,21	0,04-1,11	0,06

---

### 3.3.6. Ingresos en los pacientes con insuficiencia cardiaca

Del total de pacientes con insuficiencia cardiaca el 75,9% (IC95%63,9-87,7) ingresaron por cualquier patología en el periodo estudiado y el 46,7% (IC95%40,8-52,6) con el diagnóstico de IC (tabla 15).

Los individuos con IC ingresan más veces que los que no la tienen. La media de ingresos por cualquier causa, en los individuos diagnosticados de IC, fue de  $5,0 \pm 3,6$  frente a  $2,2 \pm 3,1$  ingresos entre los que no tenían IC. La media de ingresos de los pacientes con IC por dicha patología fue de  $2,3 \pm 0,3$  (tabla 16).

**TABLA 15: INGRESOS EN LOS PACIENTES CON IC**

MOTIVO DEL INGRESO	INGRESOS DE LOS PACIENTES CON IC % (IC95%)
CUAL QUIER PATOLOGÍA	75,9 (63,9-87,7)
INSUFICIENCIA CARDIACA	46,7 (40,8-52,6)

---

**TABLA 16: NÚMERO DE INGRESOS EN PACIENTES CON Y SIN IC.**

MOTIVO DEL INGRESO (MEDIA $\pm$ DS)	INSUFICIENCIA CARDIACA	
	SI	NO
POR CUALQUIER CAUSA	5,0 $\pm$ 3,6	2,2 $\pm$ 3,1
POR INSUFICIENCIA CARDIACA	2,3 $\pm$ 0,3	---

P < 0,001

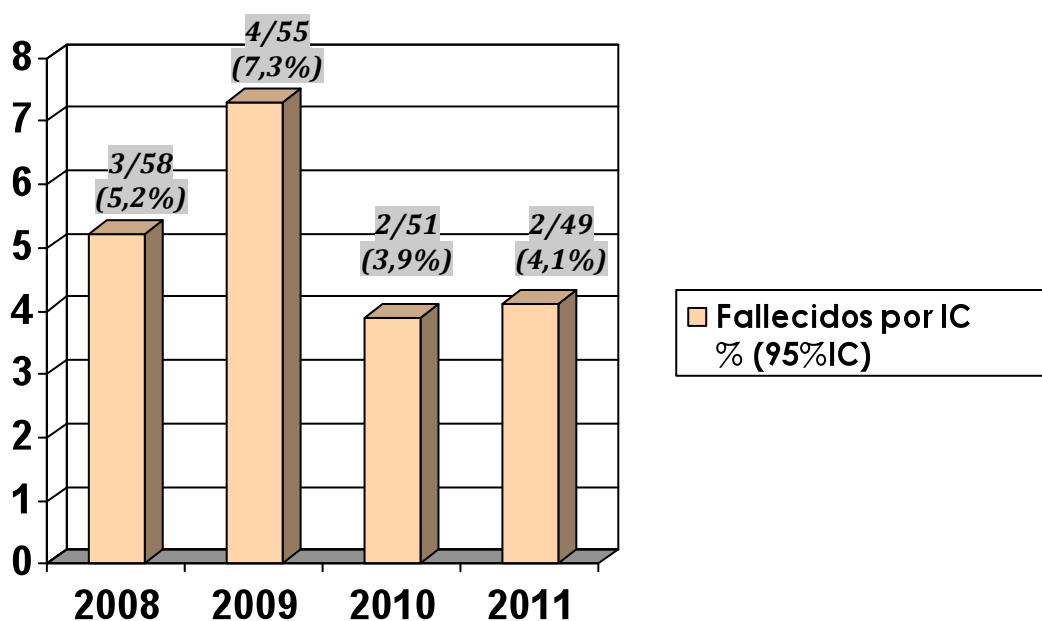
---

### 3.3.7. Mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca

La mortalidad general de los individuos de la muestra a cuatro años fue del 18,3% (IC95% 13,8-22,8). De los 58 pacientes que presentan IC, fallecen a los 4 años por cualquier patología 26 individuos, lo que supone un 44,8% (IC95%31,2-58,5); y con diagnóstico de IC como causa de muerte 11, es decir 18,9% (IC95%8,0-29,9%). La mortalidad de la IC analizada por años fue mayor durante los dos primeros años (figura 6).

---

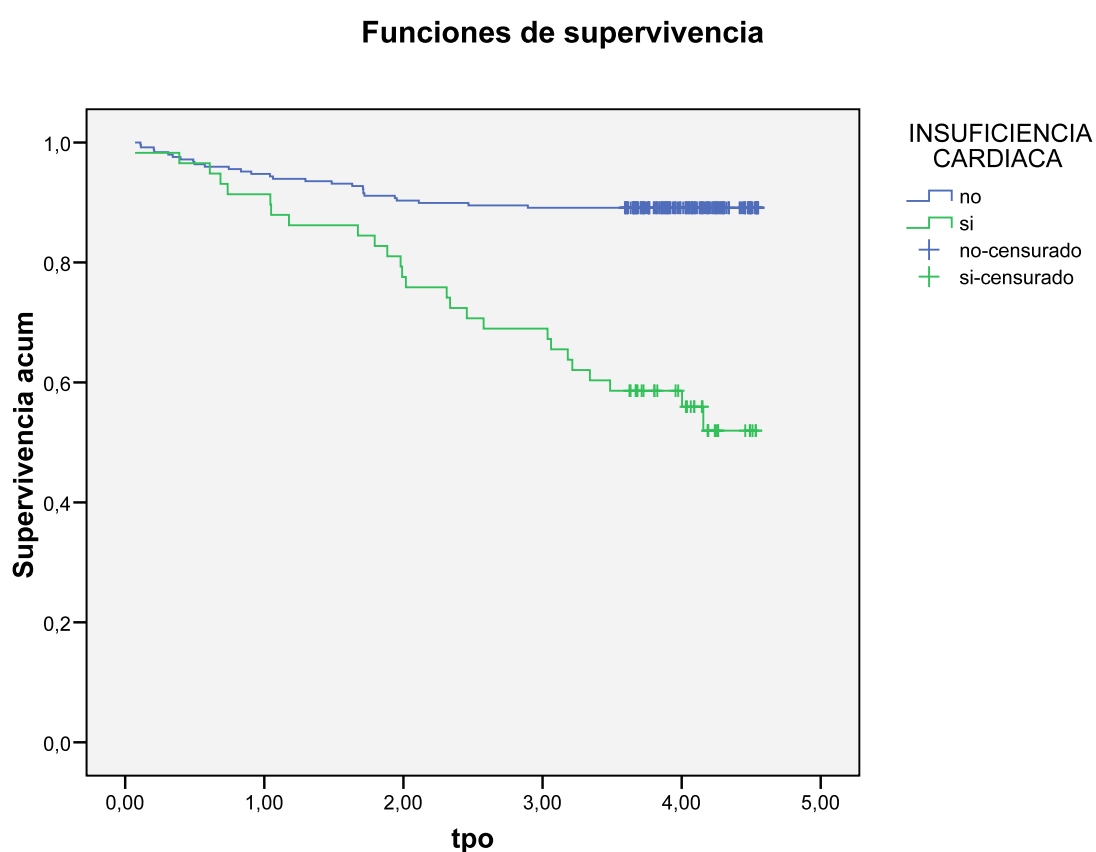
**FIGURA 6: DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LOS FALLECIDOS POR IC**



El riesgo de muerte en los pacientes con IC es 4 veces superior alcanzando un RR 4,0 (IC95%3,9-4,2)(figura 7). Sin embargo ajustando este dato por edad y sexo el RR de mortalidad por IC pierde significación (tabla 17).

---

**FIGURA 7: SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON Y SIN INSUFICIENCIA CARDIACA .**



**TABLA 17: MORTALIDAD DE LA IC AJUSTADA POR EDAD Y SEXO.****REGRESIÓN DE COX.**

	<b>RIESGO RELATIVO</b>	<b>IC 95%</b>	<b>SIG ESTAD (P)</b>
<b>INSUFICIENCIA CARDIACA</b>	1,76	0,97-3,21	0,06
<b>EDAD</b>	1,14	1,09-1,19	< 0,001
<b>SEXO</b>	2,72	1,54-4,80	0,001

---

### **3.3.8. Factores pronósticos de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca**

Todas las variables descritas en la tabla 18 fueron introducidas en el análisis multivariante donde se muestra una asociación independiente de la edad con la mortalidad, de forma que con cada año a partir de los 65 años se incrementa en un 13% el riesgo de muerte (RR 1,13; IC95%1,08-1,17). La anemia se socia con un RR 3,18 (IC95%1,80-5,61) y la comorbilidad con un RR 4,05 (IC95%2,18-7,53)(tabla 18 y 19).

TABLA 18: REGRESIÓN DE COX. FACTORES PRONÓSTICOS DE LA MORTALIDAD.

## ANÁLISIS BIVARIADO

FACTORES DE RIESGO	RIESGO RELATIVO	IC 95%
EDAD	1,1	1,0-1,2
SEXO MASCULINO	2,6	1,8-4,9
ALTERACIÓN RENAL	2,1	1,0-4,2
ANEMIA	4,3	2,5-7,4
TAQUIARRITMIA	2,0	1,0-3,6
MIOCARDIOPATÍA	2,7	1,3-5,6
EPOC	1,8	0,9-3,9
COMORBILIDAD	6,0	3,3-11,0

P&lt;0,2

TABLA 19: REGRESIÓN DE COX. FACTORES PRONÓSTICOS DE LA MORTALIDAD.

## ANÁLISIS MULTIVARIANTE

FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON IC	RIESGO RELATIVO	IC 95%
EDAD	1,13	1,08-1,17
ANEMIA	3,18	1,80-5,61
COMORBILIDAD	4,05	2,18-7,53

P&lt; 0,001



#### 3.4. DISCUSIÓN

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud pública a nivel mundial. Debido al carácter progresivo de esta enfermedad se han realizado verdaderos esfuerzos para elaborar guías (Guidelines for Management of Arterial Hypertension. ESC 2007; Guidelines of detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. 2005; Dickstein K et al. 2008; Guías de fistera para manejo de la HTA. 2010; Guías de fistera para manejo de la IC. 2011) que permitan realizar un diagnóstico precoz de esta enfermedad, y así aprovechar el máximo potencial de los tratamientos disponibles para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Una de las guías más extendidas en la práctica clínica habitual y avalada por diversas sociedades científicas es la elaborada por la European Society of Cardiology (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la IC.

La prevalencia de IC obtenida en la población de nuestro estudio fue del 14,8% superior a la de estudios epidemiológicos recientes como el estudio PRICE, realizado a nivel nacional en el 2008 donde la prevalencia fue del 6,8%. Existen varios aspectos que pueden explicar esta diferencia, por un lado el presente estudio está realizado en una población urbana de mayores de 65 años con un nivel socioeconómico medio y con fácil accesibilidad de los recursos sanitarios favoreciendo al mejor control sanitario y por tanto al diagnóstico precoz de esta patología. Por otro lado el corte de edad de la población seleccionada en nuestra muestra fue superior a la de los estudios revisados

(Anguita et al. 2008; Cortina et al. 2001; Carmona et al. 2011). Al igual que en estos estudios la prevalencia aumentó con la edad y no mostró diferencias por sexo.

Por último la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre IC se basan en los registros clínicos para calcular la prevalencia mientras que en el nuestro se han utilizado los criterios de la ESC para diagnosticar a los individuos con IC.

El infra registro de IC encontrado fue del 32,7%, cifra no comparable con otros estudios. Si bien es mejorable no parece demasiado elevada si se tiene en cuenta que no se asoció a patologías clásicamente relacionadas con la IC como la HTA o la cardiopatía isquémica. Esto puede deberse al hecho de que los procesos crónicos reciben en el momento actual un seguimiento muy cercano desde la Atención Primaria y Especializada.

El infra registro se asoció a individuos con bajo riesgo de presentar IC, como los pacientes sin diabetes y los no obesos; probablemente este tipo de pacientes acude de forma más puntual al sistema sanitario y el clínico no se plantea la posibilidad de que pueda padecer IC.

Se podría postular sobre las causas de este 32,7% de infra registro; por ejemplo pueden estar influyendo la reciente informatización del sistema, aspectos mejorables en la organización entre la informatización de las historias clínicas de Atención Primaria y Especializada (un sistema informático unificado) o que muchos profesionales consideran la IC una complicación del proceso de base (cardiopatía isquémica, valvulopatía...) dando más relevancia en el registro a la patología principal.

El 50,3% de las historias electrónicas del hospital no tenían informes volcados para poder valorar el registro de IC, por lo que consultar las historias clínicas del hospital ha servido para apoyar, junto con las historias clínicas de AP, el diagnóstico de la IC según los criterios de la ESC, principalmente aportando datos de pruebas diagnósticas como radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma...

En nuestro estudio se encontró asociación de la IC con la miocardiopatía y las taquiarritmias a diferencia de estudios recientes (Carmona et al. 2011) donde la IC además de asociarse a las taquiarritmias lo hizo a otros factores de riesgo como la HTA, dislipemias, obesidad y DM. Esto podría justificarse por el buen manejo de estos factores de riesgo debido a la introducción de las guías que mejoran su control y previenen las complicaciones, si bien podría existir infra registro de dichos factores de riesgo en los informes clínicos siendo esta una limitación del estudio.

Estudios epidemiológicos realizados en nuestro país (Muñiz J et al. 2006) encontraron que la mortalidad global por IC fue del 5,2% similar a los obtenidos en nuestro estudio, donde la mortalidad por IC en mayores de 65 años fue del 18,9% a lo largo de los 4 años.

Los pacientes afectados de IC en nuestro estudio se mueren hasta 4 veces más que los que no tienen IC, si bien tras el análisis multivariante la edad parece erigirse como factor precipitante de la mortalidad.

En estudios recientes (Banegas JR. 2008), se indica una clara tendencia al aumento de la morbilidad y descenso de la mortalidad, reflejando el retraso de la aparición de la IC y el mejor control de sus factores de riesgo y complicaciones.

Una máxima de geriatría es trabajar para mantener el mayor número de años libres de enfermedad, discapacidad y mejorar la calidad de vida en las enfermedades crónicas como la IC (Rivera JM. 2004).

El objetivo último sería concentrar las limitaciones que preceden a la muerte en unos pocos meses o incluso semanas de vida. La similar prevalencia de insuficiencia cardiaca encontrada en nuestro estudio entre los pacientes hospitalizados y no hospitalizados, así como el incremento de la incidencia de la IC en una edad tardía (50% en los mayores de 85 años) habla a favor de que nos encontramos en esta línea de trabajo.

Claramente la IC es una enfermedad crónica, de mal pronóstico, si bien cada vez se controla mejor gracias al uso de las citadas guías de práctica clínica cuyo objetivo es la reducción de la morbimortalidad y, en particular para los ancianos el mantenimiento de una adecuada situación funcional, libre de síntomas excesivamente limitantes y sin ingresos hospitalarios.

El adecuado control de las enfermedades precursoras de IC, el diagnóstico precoz de la misma y la puesta en marcha de las medidas establecidas en las guías de la práctica clínica son las medidas que se tienen que aplicar de forma generalizada, muy especialmente desde la Atención Primaria de salud.

Algunos resultados obtenidos en el estudio apuntan al buen manejo de la IC: la prevalencia en la edad media de la vida inferior a la de otros estudios poblacionales recientes, la similar frecuencia de IC entre los pacientes hospitalizados y no hospitalizados o el hecho de que los pacientes usualmente atendidos en Atención Primaria como los obesos o diabéticos estén mejor registrados.

El presente estudio ha sido realizado a partir de un corte transversal siendo un factor limitante a la hora de analizar la causalidad. Por ello, entre nuestros objetivos futuros se encuentra realizar en la Cohorte de Peñagrande un seguimiento longitudinal de la insuficiencia cardiaca y de las causas y consecuencias del infra registro.



## **CAPÍTULO 4. VALOR DIAGNÓSTICO DEL BNP EN ATENCIÓN PRIMARIA**

---





## **4. 1. MATERIAL Y MÉTODO**

### **4.1.1.      Diseño y emplazamiento del estudio**

Estudio multicéntrico descriptivo transversal de validación de prueba diagnóstica.

#### Emplazamiento:

La muestra se seleccionó desde 9 consultas de Atención Primaria localizadas en 7 centros de salud, pertenecientes a cuatro de las antiguas áreas sanitarias del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), desde el 1 de febrero al 30 de junio del 2008.

#### Población de estudio:

Los pacientes a estudiar presentaban un perfil de riesgo elevado de padecer IC según los criterios del estudio de Framingham (McKee PA et al. 1971) (tabla 20) de forma combinada con los estadios A y B de la AHA/ ACC (Hunt SA et al. 2001) (tabla 21), incluyéndose tanto a pacientes sin clínica de IC como sintomáticos, siempre y cuando no existiera un diagnóstico previo ecocardiográfico de presencia de DVI.

**TABLA 20: CRITERIOS PARA LA INSUFICIENCIA CARDIACA SEGÚN EL ESTUDIO DE FRAMINGHAM**

<b>CRITERIOS DE FRAMINGHAM</b>	
<b><u>MAYORES</u></b>	<b><u>MENORES</u></b>
DPN	Edema en MMII
Ingurgitación yugular	Tos nocturna
Crepitantes	Disnea de esfuerzo
Cardiomegalia	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmón	Derrame pleural
Galope por S <sub>3</sub>	Taquicardia
Reflujo hepatoyugular (+)	Disminución de la CV 1/3 de la máxima registrada
Adelgazamiento $\geq$ 4-5 kg después de 5 días de tratamiento	

DPN: disnea paroxística nocturna

S<sub>3</sub>: tercer ruido cardiaco

MMII: miembros inferiores

CV: capacidad vital.

**TABLA 21: CLASIFICACIÓN DE LA ACC/AHA PARA LA GRAVEDAD DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

ACC/AHA	
<b>ESTADIO A</b>	Paciente asintomático con alto riesgo de padecer insuficiencia cardiaca, sin anomalía estructural o funcional.
<b>ESTADIO B</b>	Paciente asintomático con enfermedad cardiaca estructural claramente relacionada con insuficiencia cardiaca.
<b>ESTADIO C</b>	Paciente con insuficiencia cardiaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente.
<b>ESTADIO D</b>	Paciente con enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardiaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo.

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association

#### 4.1.2. Criterios de inclusión y exclusión

##### Criterios de inclusión:

Se consideró que un paciente presentaba un perfil de riesgo elevado de DVI cuando se cumplían los siguientes criterios:

- Edad  $\geq$  50 años, hipertensión arterial y presencia de otro factor de riesgo acompañante como: hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el electrocardiograma, Diabetes Mellitus (DM) y/o antecedentes de cardiopatía isquémica.

- Edad  $\geq$  70 años y presencia de alguno de los factores de riesgo previamente mencionados.

##### Criterios de exclusión:

Se excluyeron los pacientes en estado terminal, con deficiencia mental, patología psiquiátrica severa según la clasificación del DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Ed 4ª. 2000) y adictos a drogas, así como aquellos que presentaban patología basal crónica descompensada en el momento de inclusión en el estudio.

#### **4.1.3. Selección de la muestra e intervenciones**

##### Método de selección de los sujetos:

Los pacientes se seleccionaron de manera consecutiva a partir de 9 consultas de AP. Se solicitó la participación en el estudio de manera voluntaria, previa firma de un consentimiento informado.

##### Intervenciones:

Se recogieron datos de anamnesis, exploración física, electrocardiograma y Rx de tórax para registrar el/los factores de riesgo de DVI, así como la presencia o ausencia de síntomas/signos de IC siguiendo los criterios de Framingham (Mceee PA et al. 1971).

El estado funcional se valoró siguiendo la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) (The criteria comité NYHA. 1994) y la clasificación de la American Heart Association (AHA-ACC) (Hunt SA et al. 2001).

Se consideró que un paciente era *hipertenso* cuando existía evidencia en la historia clínica del diagnóstico de HTA, independientemente de la toma o no de tratamiento antihipertensivo. El antecedente de *cardiopatía isquémica* incluyó el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, angina estable o angina inestable. Los criterios que se utilizaron para identificar el resto de factores de riesgo fueron: *diabetes mellitus* como la presencia de dicho antecedente en la historia clínica o de dos valores de glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl o una glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl con síntomas, o la toma de antidiabéticos orales y/o insulina; *cardiomegalia* como un índice cardiotorácico en la Rx de tórax  $> 0,5$ ; HVI cuando se cumplían los criterios de Sokolow-Lyon (Castellano C. 2005); y *soplo clínicamente significativo* como la presencia de un soplo sistólico de intensidad  $\geq$  III/VI o cualquier grado de soplo diastólico. También se registró la presencia de otros factores de riesgo de IC: *obesidad* cuando el índice de masa corporal era mayor o igual a 30; *alteraciones en el ECG* que incluyeron, además de la HVI, taquicardia sinusal, fibrilación auricular (FA), extrasístoles ventriculares, bloqueo aurículo-ventricular de distinto grado, bloqueo completo de rama izquierda, crecimiento de aurícula izquierda y/o derecha, alteraciones del ST y onda T y/o ondas Q; *consumo de tabaco* expresado como presencia o ausencia del hábito.

La extracción sanguínea para la *determinación del BNP* se realizó por el médico o la enfermera responsable en las consultas de AP y todos los pacientes incluidos en el estudio fueron derivados al servicio de ecocardiografía del Hospital Gregorio Marañón para la realización de un ecocardiograma (en las siguientes 72 horas) que constituyó la prueba oro. La determinación del BNP se realizó utilizando el "Triage BNP test" <sup>®</sup> (Biosite <sup>®</sup>) basado en la técnica RIA (radioinmunsorbent assay) (figura 8). Éste permite la obtención de un resultado en la propia consulta del médico de familia previa extracción de 2cc de sangre fresca venosa. La valoración de las concentraciones de BNP se realizó por un grupo de investigadores que desconocerían los resultados de la ecocardiografía.

---

**FIGURA 8: "TRIAGE BNP TEST" <sup>®</sup> (BIOSITE <sup>®</sup>)**



La valoración ecocardiográfica fue realizada por dos cardiólogos independientes que desconocían los valores de BNP. Se calculó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a través del método Simpson, definiéndose la *disfunción sistólica* valores < 50% de FEVI (Navarro F et al. SEC. 2000). La valoración de la función diastólica del ventrículo izquierdo se realizó determinando mediante ecocardiografía doppler los siguientes parámetros (Navarro F et al. 2000): relación onda E/onda A (normal > 1), tiempo de desaceleración de la onda E (normal 200-220 ms), tiempo de relajación isovolumétrica (normal > 100 ms), velocidad máxima de la onda AR en venas pulmonares (menor 35 cm/s), diferencia entre la duración de la onda AR de las venas pulmonares y la onda A del flujo mitral (normal < 20 ms), velocidad de la onda E por doppler tisular (normal > 8 cm/s) y la velocidad de propagación del llenado mitral en modo M-color (normal > 45 cm/s) (tabla 22).

Se consideró que existía *disfunción diastólica* cuando se encontraban alterados tres o más de los anteriores parámetros. Se utilizó el equipo ecocardiográfico ACUSON SEQUOIA 512 del Hospital Gregorio Marañón.

**TABLA 22: PARÁMETROS DE DISFUNCIÓN DIASTÓLICA SEGÚN LOS CRITERIOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.**

PARÁMETROS	TIPO DE DISFUNCIÓN DIASTÓLICA			
	PATRÓN NORMAL	ALTERACIÓN RELAJACIÓN	PATRÓN PSEUDONORMALIZADO	PATRÓN RESTRICTIVO
RELACIÓN A/ E	> 1	< 1	Entre 1,5-2	> 2
TDE (ms)	200-220	> 220	150- 200	< 150
VM AR (cm/s)	< 35	< 35	>35	< 25
AR-A (ms)	<20	<20	> 20	<20
Vp (cm/s)	> 45	< 45	< 45	< 45
Em (cm/s)	> 8	< 8	< 8	< 8
TRIVI (ms)	> 100	> 100	60-100	< 60

TDE (ms): tiempo de desaceleración de la onda E en milisegundos.

VM AR (cm/s): velocidad máxima de la onda AR en cm/segundos.

AR-A: diferencia entre la duración de la onda AR de las venas pulmonares y la onda A del flujo mitral.

Vp (cm/s): velocidad de propagación del llenado mitral en cm/ segundos

Em (cm/s): velocidad de la onda E por doppler tisular en cm/ segundos

TRIVI (ms): tiempo de relajación isovolumétrica en milisegundos



#### 4.1.4. Análisis estadístico

Las variables principales para el análisis descriptivo fueron:

- Variables sociodemográficas: *edad, raza y sexo*.
- Variables clínicas: HTA, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, tabaquismo, obesidad, dislipemia, cardiomegalia, valvulopatía y ECG anormal.
- Otras variables: fármacos cardiovasculares en el *tratamiento crónico habitual* del paciente.

Cuando las variables seguían una distribución normal se utilizaron proporciones o media y desviación estándar, en caso contrario se usaron rangos y mediana.

Se comparó la media de los niveles de BNP de los pacientes con disfunción ventricular sistólica, diastólica o ambas y los que no la tenían. En el análisis comparativo se utilizó el test de Kolmorov- Simonov, que documentó que los valores de BNP no seguían una distribución normal, por lo que se utilizó la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney.

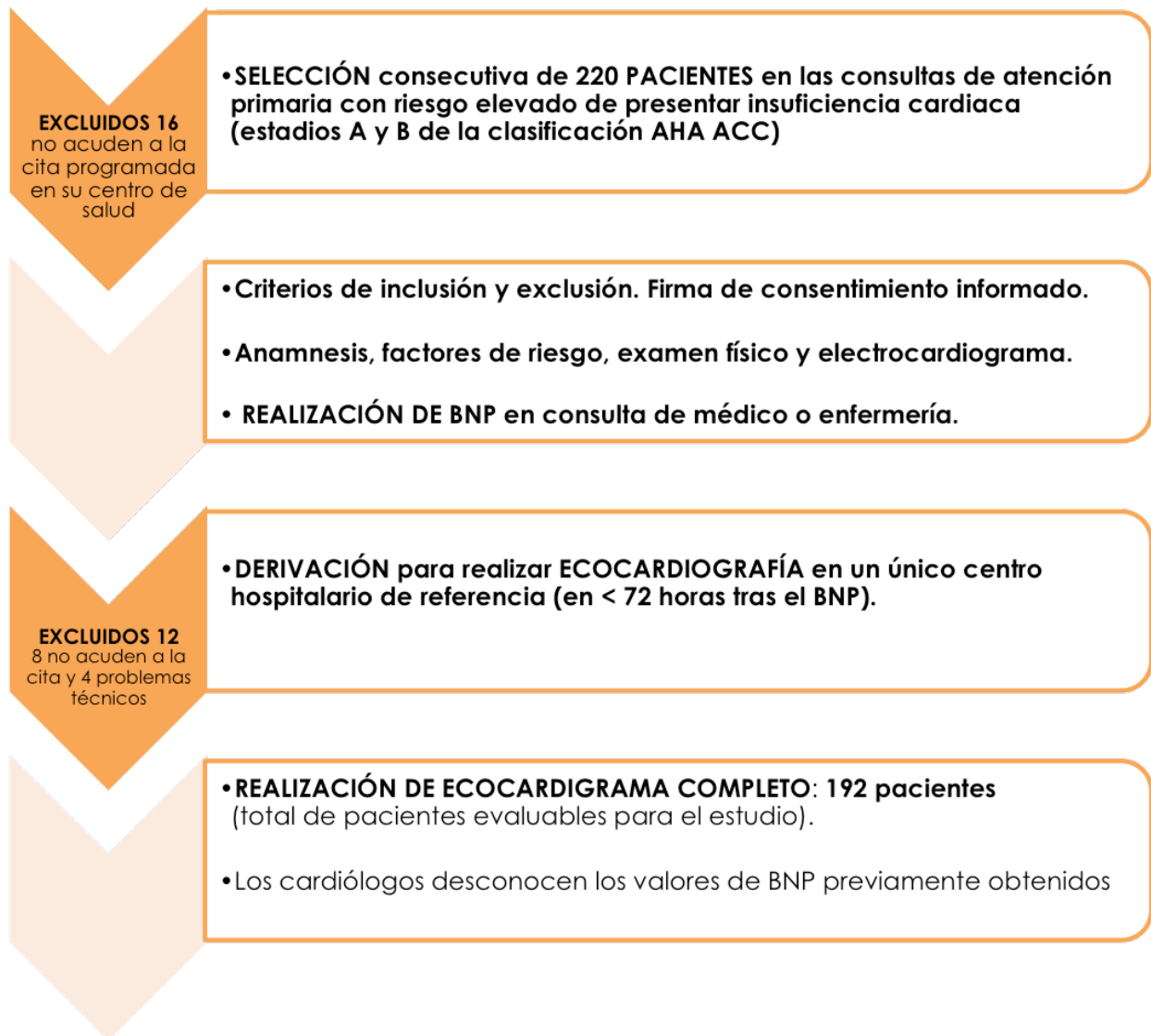
Para evaluar las características de la prueba se empleó el análisis de las curvas ROC para comprobar la capacidad del BNP para diagnosticar DVI. Se escogió el valor que tuviera una óptima sensibilidad con la mayor especificidad posible. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con sus intervalos de confianza para ese punto.

Se realizó un análisis multivariante, mediante regresión logística por pasos, entre el BNP test positivo (resultante en nuestra muestra) y los factores de riesgo para analizar su asociación.

## **4.2. RESULTADOS**

### **4.2.1. Esquema general del estudio**

Se seleccionaron de forma consecutiva, desde el 1 de Febrero al 30 de junio del 2008, en las consultas de Atención Primaria 220 pacientes con alto riesgo de padecer IC (tanto sintomáticos como asintomáticos). De ellos, 16 no acuden a la cita programada en su Centro de Salud. En total se incluyeron 204 pacientes, a los que se les realizó en una primera visita en la consulta de Atención Primaria: firma del consentimiento informado, criterios de inclusión y exclusión, anamnesis, exploración física y ECG. También se le realiza en esta cita los niveles de BNP plasmáticos en la consulta del médico o de enfermería. Tras finalizar la visita se les deriva en menos de 72 horas a realizarse un ecocardiograma a un único centro hospitalario (servicio de cardiología del Hospital Gregorio Marañón). En 12 casos no fue posible la realización del ecocardiograma (8 no acudieron a la cita y 4 no se pudieron realizar por dificultades técnicas), por lo que en el análisis final fueron incluidos 192 pacientes (figura 9).

**FIGURA 9: ESQUEMA GENERAL DEL ESTUDIO**

#### 4.2.2. Análisis descriptivo de la muestra

En las características basales de la muestra destaca una distribución por sexo homogénea siendo el 53,1% mujeres. La mediana de edad fue de 72 años [rango intercuartílico: 48-87] siendo el 79,7% de la muestra asintomáticos.

El factor de riesgo más prevalente fue la hipertensión arterial alcanzando el 93,2%.

El resto de la variables quedan expresadas en la tabla 23.

TABLA 23: CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

CARACTERÍSTICAS GENERALES	N	(%)
<b><u>Síntomas</u></b>		
• Asintomáticos	153	(79,7%)
• Sintomáticos	39	(20,3%)
<b><u>Sexo</u></b>		
• Varones	90	(46,9%)
• Mujeres	102	(53,1%)
<b><u>Raza</u></b>		
• Blanca	188	(98%)
• Otras	4	(2%)
<b><u>Factores de riesgo y antecedentes</u></b>		
• Hipertensión arterial	178	(93,2%)
• Diabetes mellitus	92	(48,2%)
• Cardiopatía isquémica	42	(22%)
• Tabaquismo	25	(13,1%)
• Obesidad (IMC > 30)	92	(48,2%)
• Dislipidemia	104	(54,1%)
• Cardiomegalia	30	(15,7%)
• Valvulopatía	5	(2,6%)
• Alteraciones en ECG	79	(41,4%)
<b><u>Fármacos cardiovasculares</u></b>		
• Diuréticos tiacídicos	112	(58,3%)
• Diuréticos del asa	10	(5,2%)
• IECA	84	(43,7%)
• ARA-II	42	(21,8%)
• Antialdosterónicos	8	(4,1%)
• Bloqueantes $\beta$ -adrenérgicos	50	(26%)
• Antagonistas del calcio	44	(22,9%)
• Digoxina	10	(5,2%)
• Otros antiarrítmicos	6	(3,1%)
• Nitratos	26	(13,5%)
• Aspirina	50	(26%)
• Acenocumarol	12	(6,2%)
• Estatinas	118	(61,4%)
<b><u>Edad: Mediana [rango intercuartílico]</u></b>	<b>72 [48-87]</b>	

ECG: electrocardiograma

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II

### **4.2.3. Análisis bivariado del BNP**

#### BNP vs disfunción sistólica

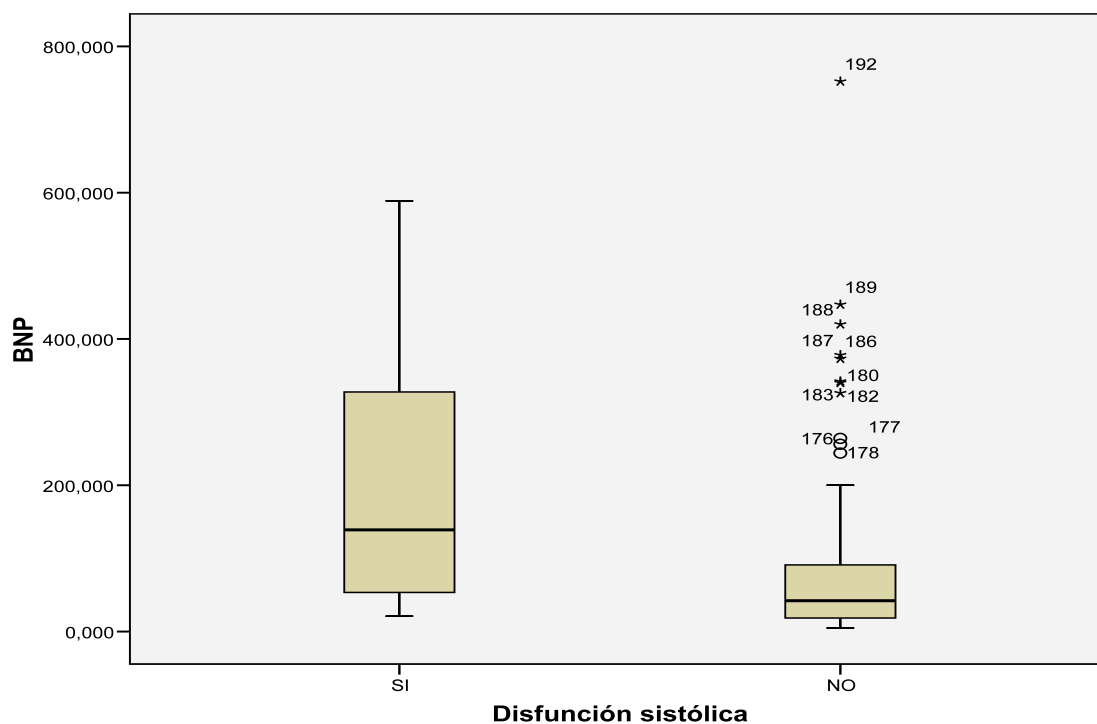
El rango medio de los niveles de BNP en los pacientes con DVSI fue de 140,2 pg/ml, respecto a 91,1 pg/ml que no la presentaban, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (figura 10 y tabla 24).

#### BNP vs disfunción diastólica

El rango medio de los niveles de BNP en pacientes con disfunción diastólica fue de 86,0 pg/ml, con respecto a 94,8 pg/ml que no la tenían ( $P=0,25$ ) (figura 11 y tabla 25).

#### BNP vs ambas disfunciones

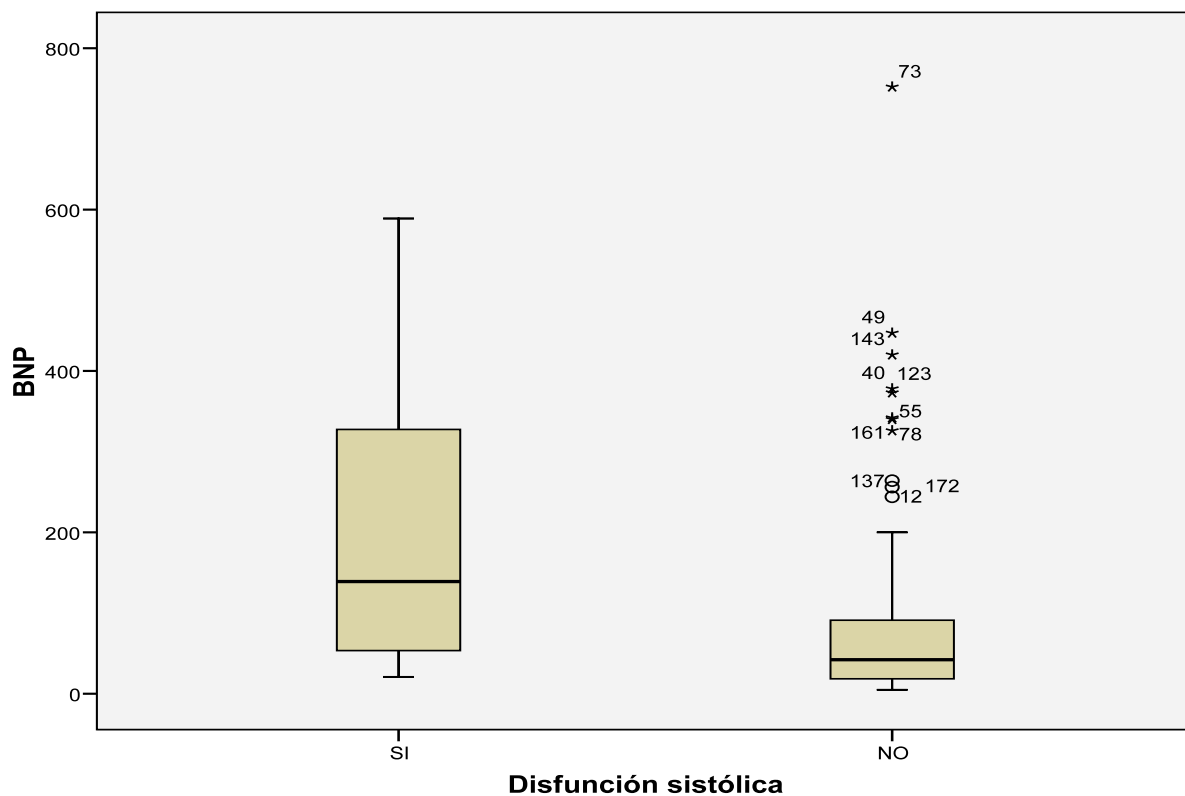
El rango medio de los niveles de BNP en pacientes con ambas disfunciones fueron de 121,2 pg/ml, con respecto a 94,2 pg/ml que no las presentaban ( $p=0,08$ ) (figura 12 y tabla 26).

**FIGURA 10: ASOCIACIÓN ENTRE EL BNP VS DISFUNCIÓN SISTÓLICA****TABLA 24: ASOCIACIÓN ENTRE EL BNP vs DISFUNCIÓN SISTÓLICA**

DISFUNCIÓN SISTÓLICA	BNP	
	RANGO MEDIO (pg/ml )	SUMA DE RANGOS
SI	140,2	2664,0
NO	91,12	15672,0

**P< 0,001**

U Mann-withney: 794,0

**FIGURA 11: ASOCIACIÓN ENTRE EL BNP VS DISFUNCIÓN DIASTÓLICA****TABLA 25: ASOCIACIÓN ENTRE EL BNP vs DISFUNCIÓN DIASTÓLICA**

DISFUNCIÓN SISTÓLICA	BNP	
	RANGO MEDIO (pg/ml )	SUMA DE RANGOS
SI	86,0	7657,5
NO	94,8	8632,5

**P=0,25**

U Mann-withney: 3652,5



FIGURA 12: ASOCIACIÓN ENTRE EL BNP VS AMBAS DISFUNCIONES

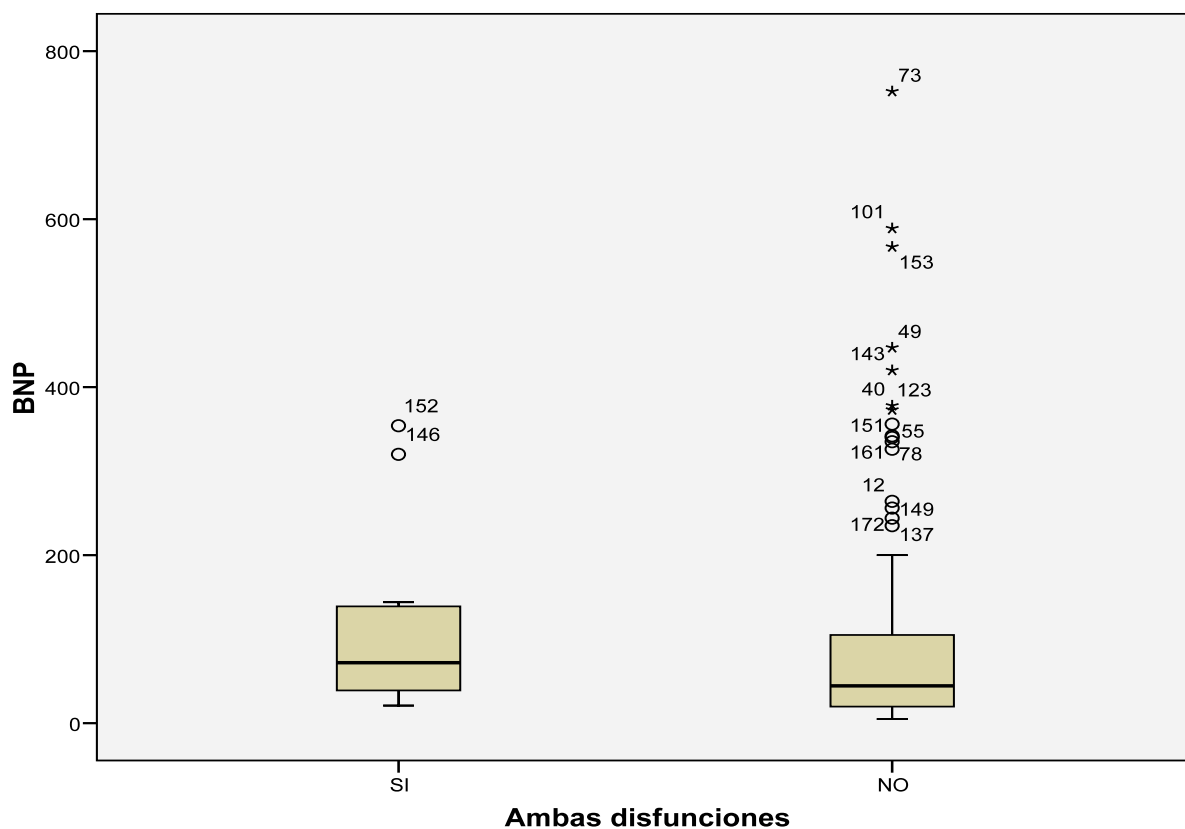


TABLA 26: ASOCIACIÓN ENTRE EL BNP vs AMBAS DISFUNCIONES

DISFUNCIÓN SISTÓLICA	BNP	
	RANGO MEDIO (pg/ml )	SUMA DE RANGOS
SI	121,2	1576,0
NO	94,2	16760,0

P=0,08

U Mann-withney: 829,0

#### 4.2.4. Curvas ROC

##### Punto de corte

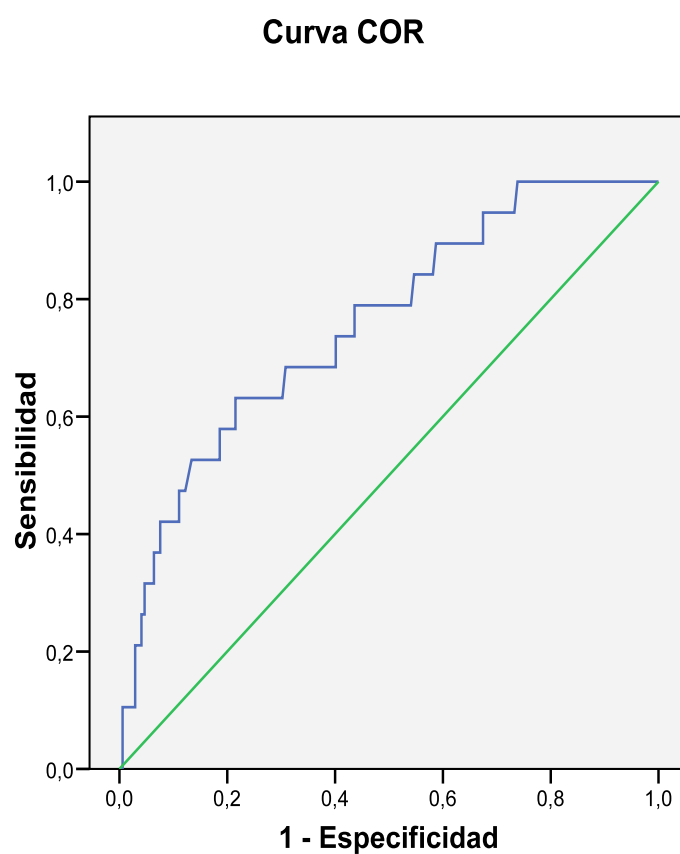
El valor de BNP seleccionado en las curvas ROC como mejor punto de corte para el diagnóstico de DSVI fue de 71 pg/ml (IC95%24,6-151) (figura 13 Y 14); obteniendo un área bajo la curva de 0,7 (IC95%0,6-0,9) (tabla 27). La sensibilidad del test, con el punto de corte en 71 pg/ml (IC95%24,6-151) para el diagnóstico de disfunción sistólica fue del 68,42% (IC95%: 44,9-91,9), la especificidad del 69,2% (IC 95%: 61,4-75,8), el VPP del 19,7% (IC 95%: 9,2-29,6) y el VPN del 95,2% (IC 95%: 91-99,3), siendo la prevalencia de DSVI en la muestra estudiada del 9,9% (IC 95%: 5,4-14,4) (tabla 28).

##### Curvas ROC

**TABLA 27: CURVA ROC. ÁREA BAJO LA CURVA**

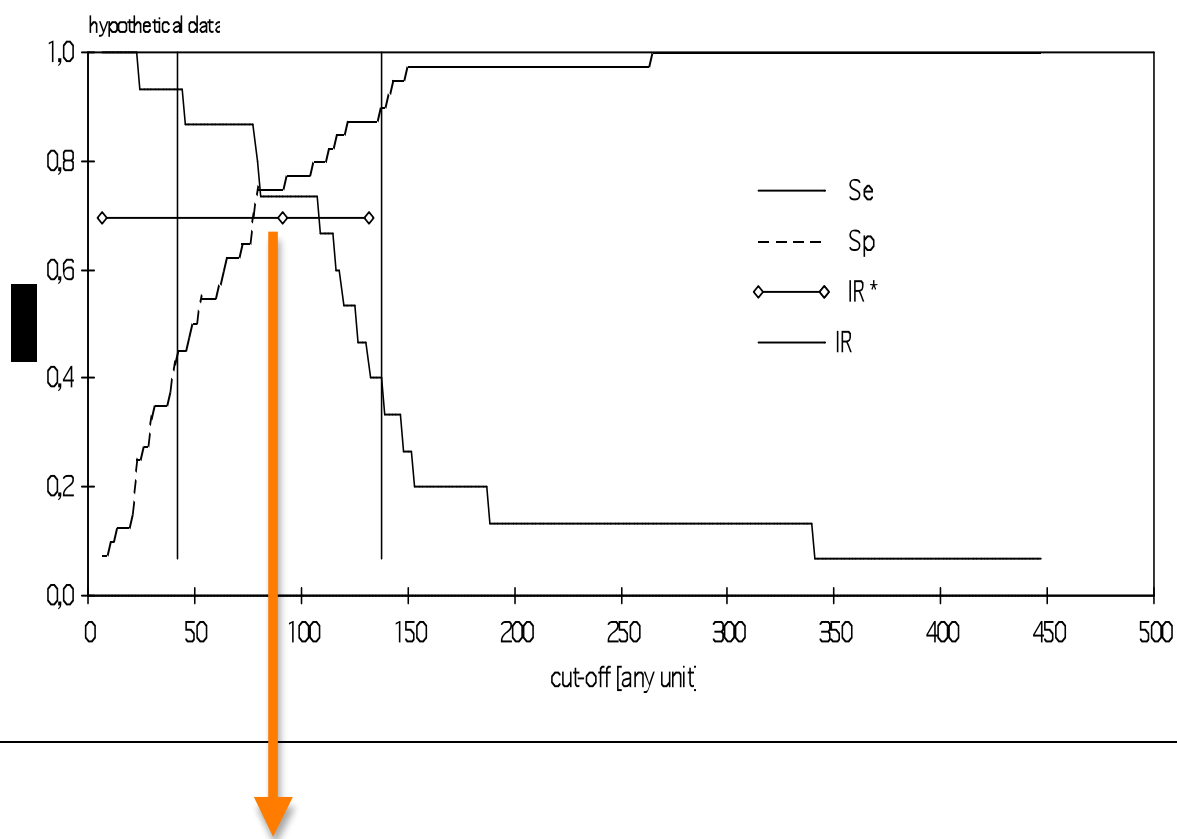
ÁREA	SIG. ESTADÍSTICA (P)	IC 95%	
		LÍMITE SUPERIOR	LÍMITE INFERIOR
<b>0,7</b>	<b>0,000</b>	<b>0,6</b>	<b>0,9</b>

**FIGURA 13: CURVA ROC. ÁREA BAJO LA CURVA**



Punto de corte calculado mediante TG ROC

**FIGURA 14: TG ROC. PUNTO DE CORTE DEL BNP 71 pg/ml (IC95%24,6-151)**



**71 pg/ml (IC95%24,6-151)**

Sensibilidad, Especificidad y Valores predictivos con diferentes puntos de corte

**TABLA 28: VALORES PREDICTIVOS, SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y COEFICIENTES DE VEROSIMILITUD SEGÚN DIFERENTES PUNTOS DE CORTE PARA LOS NIVELES DE BNP**

NIVELES DE BNP (pg/ml)	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VPP (%)	VPN (%)	PREV (%)	LHR (+)	LHR (-)
<b>49,9</b>	78,9	56,4	16,7	96	9,9	1,8	0,4
<b>55,35</b>	73,7	59	16,8	95,4	9,9	1,8	0,4
<b>88,9</b>	63,2	74,4	21,4	94,8	9,9	2,4	0,5
<b>71</b>	68,4	69,2	19,7	95,2	9,9	2,2	0,5
<b>109</b>	63,1	78,5	24,5	95,1	9,9	2,9	0,5

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

PREV: prevalencia.

LHR (+): like hood ratio positiva.

LHR (-): like hood ratio negativa.

#### 4.2.5. Análisis multivariante del BNP con los factores de riesgo

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria por pasos cuya variable dependiente sería el test positivo (valores de BNP >71 pg/ml ) frente al test negativo (valores de BNP <71 pg/ml) con los factores de riesgo, para detectar posibles factores de confusión. No se encontró ningún factor de riesgo asociado a la variable dependiente.

### 4.3. DISCUSIÓN

La utilidad del BNP en la práctica clínica ha sido, y sigue siendo, objeto de estudio.

En base a la evidencia científica que tenemos hasta la fecha se ha establecido como herramienta diagnóstica en el contexto de la disfunción ventricular asintomática y la IC clínica (Bayés-Genís A. 2005; Vassan Rs et al. 2002). Las Guías Europeas para el Diagnóstico y Tratamiento de la IC (Dickstein K et al. 2008), incluyen el BNP en el algoritmo diagnóstico de la IC junto a otras pruebas iniciales, como el electrocardiograma, la radiografía de tórax y el ecocardiograma.

El ecocardiograma, considerado hoy como referencia para el diagnóstico de IC y, más aún, para su categorización como IC con función sistólica deprimida o preservada (lo que tiene implicaciones directas de cara a optimizar el manejo terapéutico), es poco accesible en particular para los médicos de AP (Díaz S et al. 2001; Dickstein K et al. 2008). Esto lleva, tal y como se ha documentado en distintos estudios (Hobbs et al. 2000) a una situación en la que la mayoría de los pacientes tienen establecido el diagnóstico de IC en base únicamente a criterios clínicos, sin una valoración objetiva de la función ventricular y adicionalmente, sin haber descartado apropiadamente algunas causas frecuentes potencialmente corregibles.

Sería, por tanto de gran importancia disponer de alguna prueba, como el BNP, accesible a la mayoría de los médicos que aportase una buena precisión y rentabilidad diagnóstica (y quizás pronóstica) para la IC.

Sin embargo, aunque los valores bajos de BNP ( $< 100$  pg/ml) excluyen la IC y valores muy elevados (BNP  $> 400$  pg/ml) apoyarían fuertemente el diagnóstico, hay una amplia zona gris (valores de BNP entre 100 y 400 pg/ml) donde las dudas diagnósticas se mantienen (Dickstein K et al. 2008).

Un estudio observacional (Cowie MR et al. 1997) incluyó 610 sujetos de edad media para evaluar el BNP como marcador de diferentes grados de disfunción ventricular con o sin HVI, mostrando que los valores de BNP varían según el grado de disfunción y la presencia o ausencia de hipertrofia, con un VPN del 99,5% (mejor punto de corte, BNP = 34 pg/ml) en pacientes con DSVI severa e HVI. En otro estudio (Maisel AS et al. 2001) realizado en 200 pacientes derivados a ecocardiografía para evaluar la presencia o ausencia de DSVI se utilizó el Triage®BNP Test (Biosite®).

Los pacientes sin DSVI presentaron niveles de BNP más bajos con un punto de corte con mayor VPN (93%) de 38,5 pg/ml, mientras que el de mayor seguridad diagnóstica y especificidad (VPP: 98%, especificidad: 98%) fue de 75 pg/ml, similar al punto de corte de nuestro estudio. Sin embargo este punto de corte, 71 pg/ml, en nuestro estudio lo obtuvimos con un VPN (95,2%) alto y un VPP (19,7%) muy bajo y con una sensibilidad y especificidad del 68%. Por lo tanto el punto de corte obtenido en nuestro estudio difiere con otros, siendo un punto de corte mayor (71 pg/ml con respecto a 38,5 pg/ml) para un VPN elevado. De esta forma podríamos descartar DSVI en pacientes que tuvieran valores de BNP  $< 71$  pg/ml, mediante la técnica del Triage®BNP Test (Biosite®). Por otro lado, los puntos de corte recomendados de BNP o NT-proBNP son más

altos cuando se utiliza en el ámbito de Urgencias para la valoración de pacientes con disnea y significativamente más bajos cuando se utiliza para el cribado de la DSVI en población general o de Atención Primaria (Vassan RS et al. 2002; Gonzalez AI et al. 2005), donde la prevalencia de las enfermedad es significativamente menor.

En cuanto a la DSVI asintomática, los resultados obtenidos en diversos estudios son controvertidos, ya que los rangos de BNP observados incluyen a menudo los valores normales de población general, no habiéndose demostrado aún su idoneidad como prueba de detección (Vassan RS et al. 2002). En un amplio estudio reciente (Betti I et al. 2009) realizado en Italia sobre una población de 1.012 pacientes en estadio A de la AHA/ACC (diabéticos y/o hipertensos captados en Atención Primaria), se encontró una sensibilidad del 100% y un VPN del 99,5% para detectar disfunción ventricular asintomática (sistólica y/o diastólica moderada o grave) utilizando el NT-proBNP con un mejor punto de corte de 125 pg/ml. Sin embargo, la prevalencia de disfunción sistólica en esta población fue anormalmente baja (1%) y por tanto 4 de cada 5 pacientes diagnosticados de disfunción ventricular (5% del total) lo fueron por disfunción diastólica.

Se desconocen las implicaciones clínicas y terapéuticas de este hecho como mero hallazgo en ausencia de síntomas clínicos (Dickstein K et al. 2008) y por tanto el valor del cribado para este fin.

El BNP no puede emplearse para realizar el diagnóstico diferencial del tipo



de disfunción ventricular subyacente en pacientes con síntomas de IC ya que la elevación del BNP depende del aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (Luchner A et al. 2000).

Nuestro estudio se ha realizado en consultas de Atención Primaria en condiciones de práctica clínica habitual con un dispositivo de point of care (Triage BNP) por los propios médicos investigadores y enfermería, lo que reproduce bien las condiciones en que podría realizarse un cribado de disfunción ventricular en población de alto riesgo mediante detección oportunista (Lobos JM. 2003). Los valores séricos de BNP obtenidos se encontraban significativamente aumentados ( $p < 0,01$ ) en pacientes con disfunción sistólica, incluso analizados por separado según otras condiciones o factores de riesgo, lo cual indica que el BNP es un predictor independiente de DSVI. No hubo diferencias significativas para la disfunción diastólica, que fue muy frecuente sobre todo en sujetos hipertensos, hecho ya documentado (Dahlstrom U. 2004). Una proporción considerable de pacientes incluida en este estudio con valores de BNP intermedios o en la «zona gris» (un 25% del total de la muestra con valores de BNP entre 100-400pg/ml) refleja la realidad de los pacientes atendidos en la práctica habitual de Atención Primaria.

Entre las limitaciones del estudio está no haberse utilizado un método de muestreo no probabilístico, por lo cual la representatividad no está asegurada respecto a toda la población de referencia. Adicionalmente, se conoce que el tratamiento con ciertos fármacos (IECA, bloqueantes beta) en el contexto de la IC sintomática, pueden modificar los valores plasmáticos del BNP

cuando se utilizan como tratamiento para control de la IC; Sin embargo los pacientes de nuestro estudio tenían pautados estos fármacos como tratamiento antihipertensivo no para control de la IC. El porcentaje de pacientes de nuestra muestra tratados con IECA fue del 43,7% y con  $\beta$ -bloqueantes un 26%. Estos fármacos podrían disminuir el valor del BNP y en este caso, como estamos hablando de una prueba con alto VPN, para descartar DSVI en pacientes de alto riesgo, al calcular el punto de corte habría dado más fuerza al test si lo utilizamos con este fin.

En estudios recientes (Hill SA et al. 2008) se pone de manifiesto que el BNP no es útil en las consultas de AP como test de screening para detectar IC. Al igual que en estos estudios, en nuestra muestra, aunque el test posee un elevado valor predictivo negativo, el valor predictivo positivo es muy bajo, por lo que no es aplicable para una prueba de screening.

Un elevado VPN permite descartar (rule out) pacientes para la realización de ecocardiografía. El valor obtenido en el presente estudio (VPN 95,2%) indica que sujetos de alto riesgo, tanto sintomáticos como asintomáticos, en Atención Primaria en los que se pretende descartar la presencia de DSVI, el BNP dejaría sin reconocer a muy pocos pacientes. Aun así, en presencia de un riesgo de DSVI muy alto (por ejemplo, pacientes con cardiopatía isquémica) debería realizarse ecocardiografía en todos los casos. El bajo VPP (19,7%) y en particular la especificidad encontrada del 69,2% indica que 7 de cada 10 pacientes fueron bien clasificados por la prueba

como «sanos» (ausencia de DSVI) al presentar un BNP inferior al punto de corte. Según estos resultados habría que realizar un ecocardiograma en una cierta proporción de pacientes que no presentarían DSVI —falsos positivos— ( $\approx 21\%$  del total de pacientes del estudio) que resultaría asumible (Silver MA et al. 2003).

El punto de corte óptimo para discriminar al paciente con mayor probabilidad de padecer DSVI fue de 71,00 pg/ml.

Reducir el punto de corte, como se ha hecho en otros estudios en Atención Primaria o en la comunidad (Silver MA et al. 2003; Hobbs FDR et al. 2004) cuyos resultados son bastante concordantes con el nuestro, redundaría en una mayor sensibilidad a expensas de perder especificidad.

El punto de corte podría modificarse en función de la prevalencia de DSVI en la población estudiada, que en nuestro caso ha sido alta (9,9%). Probablemente los valores de BNP combinados con otros datos clínicos o pruebas de fácil acceso en la consulta, como antecedentes personales, exploración física, ECG o radiografía de tórax, podrían aumentar la precisión diagnóstica y la utilidad de la prueba, lo que puede ser motivo de futuros estudios.



## **CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES**

---



## 5. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de la insuficiencia cardiaca en pacientes mayores de 65 años en una población urbana del área norte de Madrid es elevada, del 14,8% (IC95%10,6-18,9). Se distribuye de forma similar por sexos y aumenta con la edad alcanzando el 50,0% (IC95%33,7-66,3) en mayores de 85 años.
2. Los datos del estudio muestran que la insuficiencia cardiaca se asocia de forma independiente a la edad con una OR de 1,13 (IC95%1,07-1,19) por cada año más a partir de los 65 años. Asimismo existe asociación con miocardiopatía (OR 10,24; IC95% 2,28-18,21) y con taquiarritmias (OR 2,60; IC95% 1,01-5,59).
3. La insuficiencia cardiaca está infra registrada en las historias clínicas de Atención Primaria. De los 58 casos que reunían los criterios de insuficiencia cardiaca sólo en 39 figura el diagnóstico. A partir de estos datos se ha estimado que el infra registro de insuficiencia cardiaca en las historias clínicas de Atención Primaria asciende al 32,7% (IC95% 23,3-46,4). Los individuos obesos muestran un grado de infra registro menor (OR 0,15; IC95%0,03-0,71).
4. Los individuos con insuficiencia cardiaca ingresan dos veces más en el hospital por cualquier motivo que los individuos sin ella ( $5,0 \pm 3,6$  veces en cuatro años versus  $2,2 \pm 3,1$ ).

5. La insuficiencia cardiaca no se asocia a un aumento de la mortalidad cuando se ajusta por edad y sexo (OR 1,76; IC95%: 0,97-3,21). Es la asociación entre edad e insuficiencia cardiaca la que explica el aumento de la mortalidad.
6. La determinación de BNP en sangre es útil en la consulta de Atención Primaria para detectar pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda y alto riesgo de padecer insuficiencia cardiaca.
7. Niveles de BNP en sangre inferiores a 71 pg/ml (IC95%38,07-151) permiten descartar la disfunción sistólica ventricular izquierda debido a su alto valor predictivo negativo 95,2% (IC95%91,0-99,3), sirviendo para seleccionar los pacientes que deben realizarse un ecocardiograma.
8. La determinación de BNP en sangre no es útil como test de screening en la consulta de Atención Primaria para detectar a pacientes con insuficiencia cardiaca debido a su bajo valor predictivo positivo del 19,7% (IC95%9,2-29,6).
9. La determinación de BNP en sangre en la consulta de Atención Primaria, por sí sola, no es una prueba que pueda sustituir a la ecocardiografía, para diagnosticar a los pacientes con riesgo de padecer insuficiencia cardiaca.



## **CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA**

---



Aldamiz B. Guías de Fisterra sobre el manejo y tratamiento de la insuficiencia cardiaca. 2011 (citado 9 enero 2011).

Disponible en: <http://www.fisterra.com/guiasclinicas/insuficienciacardiaca/>

Almenar Bonet L, Martinez Doltz L. Péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardiaca. Rev Esp Card. 2006 Jul; 6:15-26.

Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso Pulpón L, Muñiz García J: investigadores del estudio PRICE. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. Rev Esp Cardiol. 2008 Oct; 61:1041-9.

Anguita M, Montesb P, Jordánc A, Casaresd B, Gómeze I, Reciof J et al. : investigadores del estudio multicéntrico español NT-proBNP-IC. Utilidad del NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en una población heterogénea de pacientes con disnea. Estudio multicéntrico español. Rev Esp Cardiol. 2006 May; 59(5):465-72.

Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Heart failure and instruments for measuring quality of life. Rev Esp Cardiol. 2008 Mar; 61(3):233-5.

Bayés-Genís A. NTproBNP circulante, un nuevo biomarcador para el diagnóstico del paciente con disnea aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Oct; 58 (10):1142-4.

Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M et al. : SOLVD investigators. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD study. *Circulation*. 1996 Aug; 94 (4): 690-7.

Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002 May; 105 (20): 2392-7.

Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C, Boscherini V, de Luca L et al. The role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE HF Study. *J Card Fail*. 2009 Jun;15(5):377-84.

Buckley MG, Markandu ND, Sagnella GA, McGregor GA. Brain and atrial natriuretic peptides: a dual peptide system of potential importance in sodium balance and blood pressure regulation in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1994 Jul; 12(7): 80-13.

Calvert MJ, Shankar A, Mc Manus RJ, Ryan R, Freemantle N. Evaluation of the management of heart failure in primary care. *Fam Pract*. 2009 Apr; 26(2):145-53.

Carmona M, García-Olmos LM, Alberquilla A, Muñoz A, García-Sagredo P, Somolinos R et al. Heart failure in the family practice: a study of the prevalence and co-morbidity. *Fam Pract*. 2011 Apr; 28(2):128-33.

Castell Alcalá MV, Puime AO, Santos MT, Barral AG, Montalvo JI, Zunzunequi MV. Prevalence of fragility in an elderly Spanish urban population. Relationship with comorbidity and disability. *Aten Primaria*. 2010 Oct; 42(10): 520-7.

Castellano C, Pérez de Juan M, Espinosa JS. *Electrocardiografía Clínica*. 2004. Madrid: Elsevier.

Cheng V, Kazanagra R, García A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Cardiol*. 2001 Feb; 37(2): 386-91.

Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem*. 2004 Jan; 50(1): 33-50.

Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the North of Spain). *Am J Cardiol*. 2001 Jun; 87(12):1417-9.

Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deciccers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GG et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997 Feb; 18(2): 208-25.

Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997 Nov; 350: 1349-5323.

Criteria committee of the New York Heart Association Nomenclature and criteria for diagnosis. 9<sup>th</sup> ed. 1994. Boston: Little & Brown Co.

Dahlstrom U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure?. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar; 6(3): 281-7.

Davidson NC, Coutle WJ, Struthers AD. N-terminal proatrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are stable for up to 6 hours in whole blood in Vitro. *Circulation*. 1995 Feb; 91(4):1276-7.

De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potente natriurético response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci. 1981 Jan; 28(1): 89-94.

Díaz S, Lobos JM, García D. La insuficiencia cardiaca en la comunidad. Prevención, diagnóstico clínico y aproximación multidisciplinaria al paciente con insuficiencia cardiaca. Med Clin. 2001; 2(3): 3-9.

Diagnostic and Stadistical Manual of Mental Disorders IV. Ed 4ª. 2000. Barcelona: Planeta.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, Mc Murray JV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA el al. : Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol. 2008 Oct; 61(12): 1329-49.

Division of Health Interview Statistics, National Center for Health Statistics, Center for Disease Control, Hyattsville, MD 20782, USA. Prevalence of self-reported heart failure among US adults: results from the 1999 National Health Interview Survey. Am Heart J. 2003 Jul; 146(1): 121-8.

Douglas M, Fleming DM, Cross KW, Barley MA. Recent changes in the prevalence of diseases presenting for heart care. Br J Gen Pract. 2005 Aug; 55(517): 589-595.

Doyama K, Fukumoto M, Takemura G, Tanaka M, Oda T, Hasegawa K et al. Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atrial. J Am Coll Cardiol. 1998 Dec; 32(7): 1832-38.

Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III or ATP III). 2005. (citado 9 septiembre 2011). Disponible en:

[http:// www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/)

Ferreira A, Fernando PM, Cortez M, Capucho R, Brandão F, Gomes MC. Epidemiologic features of congestive heart failure. Retrospective analysis of 2561 hospitalizations. Rev Port Cardiol. 1996 May; 15(5): 395-410.

Francis G, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation. 1990 Nov ; 82(5): 1724-9.



Franco Sorolla JM, Povar Marco J, Ruiz de Lobera N. Insuficiencia cardíaca. SEMES. Emergencias. 2000; 12: 142-144.

González AI, Lobos JM, Horrillo C, Castellanos J, Díaz S, Castellanos A et al. Péptido cerebral natriurético en atención primaria: valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. Aten Primaria. 2005 Nov; 36(9): 510-4.

Gottlieb S, Kubin M, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 1989 Sep; 13: 1534-9.

Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet Dec. 2005; 366(9502): 2005-11.

Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina interna. Med Clin. 2002;118: 605-10.

Hall C, Aaberge L, Stokke O. In Vitro Stability of N-terminal proatrial factor in unfrozen samples: an important prerequisite for its use as a biochemical parameter of atrial pressure in clinical routine. Circulation. 1995 Feb; 91(3): 911-2.

He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001; 161(7): 996-1002.

Hill SA, Balion CM, Santaquida P, McQueen MJ, Ismaila AS, Reichert SM et al. Evidence for the use of B-type natriuretic peptides for screening asymptomatic populations and for diagnosis in primary care. *Clin Biochem.* 2008 Mar; 41(4-5): 240-9.

Hobbs FDR, Jones MI, Allan TF, Wilson S, Tobias R. European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (Euro-HF). *Eur Heart J.* 2000 Nov; 21(22): 1877-87.

Hobbs FDR, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK. Reliability of N-terminal proBNP assay in diagnosis of left ventricular systolic dysfunction within representative and high risk populations. *Heart.* 2004 Aug; 90(8): 866-70.

Hood S, Taylor S, Reeves A, Crook AM, Ilusty P, Cohen J et al. Are there age sex differences in the investigation and treatment of heart failure? A population-based study. *Br J Gen Pract.* 2000 Jul; 50(456): 559-63.

Hunt SA, Baker DW, Chin SH. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice. Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2001; 104: 2996-3007.

Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) circulates in human plasma. Biochem Biophys Res Commun. 1995 Sep; 214(13):1175-83.

Ibañez C. Prevalencia de la diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular en la población adulta de la Comunidad de Madrid.

Estudio PREDIMERC. Documentos Técnicos de Salud Pública. 2009; 127(1): 5-7.

INDEF-Instituto Nacional de defunciones. Indicadores demográficos básicos. 2011 (citado 15 de septiembre 2011).

Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type>.

INE-Instituto Nacional de Estadística. Censo de población. 2008 (citado 15 septiembre 2011). Disponible en: <http://www.ine.es/demografia/np469>.

Jacob Rodríguez J, Herrero Puente P, Martín Sánchez FJ, Llorens P, Miró O, Perelló R, en representación de los miembros del grupo ICA-SEMES. EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency) study: analysis of the patients with echocardiography performed prior to an emergency visit due to an episode of acute heart failure. 2011; 211(7): 329- 37.

Johnson W, Omland T, Hall C, Lucas C, Myking O, Collins C et al. Neurohumoral activation rapidly decreases after intra-venous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. J Am Coll Cardiol. 2002 May; 39(10): 1623-9.

Lang CC, Coutie WJ, Khong TK, Choy AM, Struthers AD. Dietary sodium loading increases plasma brain natriuretic peptide levels in man. J Hypertens. 1991Sep; 9(9): 779-82.

Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni A, Chiang Y et al, for the Val-HeFT investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure. Circulation. 2002 Nov; 106(19): 2454-8.

Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet. 2003 Jul; 362: 316-22.

Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med. 1998 Jul; 339(5):321-8.

Lobos Bejarano JM. Insuficiencia Cardíaca. Visión actual desde la Medicina de Familia. Aten Primaria. 2003 Jul; 32(3): 131-4.

Lobos JM, Mena A, Díaz S, Casas J, González AI, Lozano L et al. Insuficiencia cardíaca crónica. FMC-Protocolos. 2002; 2: 9-33.

Luchner A, Burnett J, Jougasaky M, Hense HW, Heid I, Muders F et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. J Hypertens. 2000 Aug; 18(8): 1121-8.

Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzweig D, Scarborough RM, McEnroe GA et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. Science. 1987 Oct; 238: 675-8.

Mark MD, Felker MG. B-Type natriuretic peptide: a biomarker for all seasons?. N Engl J Med. 2004 Feb; 350(7): 718-20.

Martínez T, Fernández MJ, Huertas P, Sánchez Brunete V, en representación del Comité de investigación del Servicio de Urgencias Médicas de la Comunidad de Madrid (SUMMA 112). Compendio de guías y vías clínicas de manejo en la

urgencia extrahospitalaria de la Comunidad de Madrid. SUMMA112. 2009. Madrid: Arrow Concept.

MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000 Sep; 102(10): 1126-31.

Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2001 Jul; 39(7): 571-88.

Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001 Mar; 141(3): 367-73.

Mancia G, de Backer G, Dominiczac A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. Guidelines for management of arterial Hypertension: the task force for the management of arterial hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypert*. 2007 Jun; 25(6):105-7.

Mäntymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. *Endocrinology*. 1993 Sep; 133(3):1470-3.

Martín FJ, Herrero P, Soriano PL, Gil V. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España: por una foto más global. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(3): 328-36.

Mc Dovell G, Patterson C, Maguire S, Shaw C, Nicholls D P, Holl C. Variability of NT-proANP and C-ANP. *Eur J Clin Invest*. 2002 Aug; 32(8): 545-8.

McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971 Dec; 285(26):1441-6.

McKelvie RS, Benedict CR, Yusuf S. Evidence based cardiology. Prevention of congestive heart failure and management of asymptomatic left ventricular dysfunction. *BMJ*. 1999 May; 318:1400-2.

Moliner de la Puente JR, Castiñeira MC, Dominguez M, Marín ML, Chayán ML, Ríos T et al, en representación del Grupo de Hipertensión Arterial Gallega de Medicina Familiar y Comunitaria. Guías de Fistera sobre el manejo y tratamiento de la hipertensión arterial. 2012 (citado 9 enero 2012).

Disponible en: <http://www.fistera.com/guias-clinicas/hipertension-arterial/>

Morrison L, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Copton P, Masiel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J Am Coll Cardiol. 2002 Jan; 39(2): 202-9.

Muñiz J, Crespo MG, Castro A. Insuficiencia cardíaca en España. Epidemiología e importancia del grado de adecuación a las guías de práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2006 Jul; 6: 2-8.

Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heartdisease mortality in Scotland 1979-1992. Eur Heart J. 1998 Dec; 19(12): 1829-35.

Navarro F, de Teresa E, López JL, Castro A, Anguita MP, Vázquez de Prada JA et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Insuficiencia Cardíaca y Shock Cardiogénico (Monograph on the internet). Madrid: Sociedad Española de Cardiología. 2000 (citado 9 Marzo 2005). Disponible en:

<http://www.secardiologia.es/libros-multimedia/videos-cardiotv/webcast-congreso-videos/1667-insuficiencia-cardiaca>



Nuviala R. Fisiología de la secreción de los péptidos natriuréticos. II Jornadas de Actualización sobre la Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). 2008 (citado 12 Febrero 2009).

Disponible en: <http://www.actualizacionic.es/download/2006/D4/1nuviala.ppt>

O'Brien R, Squire I, Demme B, Davies J, Leong L. Predischage, but not admission levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. Eur J Heart Fail. 2003 Aug; 5(4): 499-506.

Oscá J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hervás I, Almenar L et al. Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2002 Jan; 55(1): 7-15.

Otero F, Grigorian L, Fransi L, Názara C, Fernández JM, del Alamo A et al. Galician study of heart failure in primary care (GALICAP Study). Rev Esp Cardiol. 2007 Apr; 60(4): 373-83.

Pascual Hernández D, Serrano Sánchez JA, García Robles JA, Muñoz Aguilera R. Manual de Insuficiencia Cardíaca. Diagnóstico y Tratamiento de una Patología en Expansión. 2004. Madrid: Just in Time.

Quintanilla Gallo J, Richmond Navarro J, Gourzong Taylor. Los Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. Revisión médica. Rev médica de Costa Rica y Centroamérica. 2005; 572:103-10.

Raine A, Erne P, Burgisser E, Muller F, Bolli P, Burkart F, et al. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. N Engl J Med. 1986 Aug; 315(9): 533-7.

Rivera JM. Geriátría: conceptos y generalidades en Farreras and Romanz. Medicina Interna 5ª ed. Madrid 2004. Ed Elsevier. Pgn 1301-1309.

Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Montoto C, Conde M, Carreño C, Tabuenca AI et al. Self-care behavior and patients' knowledge about self-care predict rehospitalization among older adults with heart failure. Rev Clin Esp. 2008 Jun; 208(6): 269-75.

Roig Minguell E. Utilidad clínica de los marcadores neurohormonales en la insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2004; 57(4): 347-56.

Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: síntesis, release, and metabolism. Pharmacol Rev. 1992 Dec; 44(4): 479-602.

Rusqoaho H. Cardiac hormones as diagnostic Tools in heart failure. *Endocrine Rev.* 2003 Jun; 24(3): 341-56.

Salomone O. Los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardiaca: mejorando el diagnóstico y el manejo del síndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2002 Jan; 55(1): 4-6.

Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J.* 2004 Feb; 25(4): 300-7.

Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Francis GS, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Heart Failure.* 2004 Sep; 10(3): 1-30.

Silver MA, Pisano C. High incidence of elevated B- type natriuretic peptide levels and risk factors of heart failure in an unselected at risk population (stage A): implications for heart failure screening programs. *Congest Heart Fail.* 2003 May; 9(3): 127-32.

Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail*. 2002 Jun; 4(3): 361-71.

The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. . *N Engl J Med*. 1991Aug; 325(5): 293- 302.

Trial Study Group Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 Jun; 316(23):1429-35.

Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriurético peptide in cardiology. *J Lab Clin Med*. 1999 Nov; 134(5): 437-44.

Vantrimport P, Rouleau JL, Ciampi A, Harel F, De Champain J, Bichet D et al. Two-year time course and significance of neu-rohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Eur Heart J*. 1998 Oct; 19(10): 1552-63.

Vassan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wiilson PW et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfuction: the Framingham heart study. *JAMA*. 2002 Sep; 288 (10):1252-9.

Wang TJ, Larson MG, Lew D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Eng J Med. 2004 Feb; 350(7): 655-63.

Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. J Intern Med. 1994 Jun; 235(6):561-76.

Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and with heart failure. Circulation. 1994 Jul; 90(1): 195-203.



## **CAPÍTULO 7. RESUMEN**

---





**Objetivos:**

Calcular la prevalencia de la IC en mayores de 65 años, según los criterios de la European Society of Cardiology (ESC) y la frecuencia de su registro en las historias clínicas electrónicas de Atención Primaria (AP) en un distrito de la Comunidad de Madrid.

Evaluar los factores asociados al infra registro de la IC en las historias clínicas de AP.

Determinar la validez y utilidad del péptido cerebral natriurético (BNP) en Atención Primaria para detectar la disfunción ventricular en pacientes con alto riesgo de padecer insuficiencia cardiaca.

**Material y método:**

Se realizaron dos estudios independientes, uno para evaluar la prevalencia y registro de la IC en AP y otro para la evaluación del BNP como método diagnóstico en las consultas de AP.

El primero consistió en un estudio descriptivo transversal en un área sanitaria al norte de la Comunidad de Madrid. La población de estudio fueron pacientes mayores de 65 años que formaron la "Cohorte de Peñagrande" (n=814). De esta cohorte se seleccionó una muestra de 306 personas formada por los pacientes que habían sido hospitalizados en el 2008 (n=136) y una muestra aleatoria y estratificada por edad del resto de la cohorte (n=170).

La IC se definió según los criterios diagnósticos de la ESC del 2008 a partir

del análisis de la historia clínica electrónica de AP y el hospital de referencia. Se recogió si existía o no diagnóstico registrado de IC.

El segundo estudio consistió en un estudio descriptivo transversal multicéntrico de validación de prueba diagnóstica. Se realizó en las consultas de AP de 7 centros de salud de la Comunidad de Madrid.

La muestra fueron 204 pacientes con riesgo elevado de padecer IC (estadios A y B de la American Heart Association), seleccionada de forma consecutiva en las consultas de AP.

Se recogieron datos de la anamnesis, exploración física, electrocardiograma, factores de riesgo de IC y tratamiento habitual. Se determinó el BNP en sangre venosa en la propia consulta mediante Triage BNP Test®(Biosite®) realizándose en las siguientes 72 h un ecocardiograma (prueba de referencia). Mediante el test de U- Mann Withney se compararon los niveles de BNP según presencia o ausencia de disfunción ventricular y tipo (sistólica/diastólica/ambas). Se calcularon la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos para el mejor punto de corte en la curva ROC. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para analizar la asociación del BNP con los factores de riesgo cardiovascular.

## **Resultados:**

La prevalencia de la IC, según los criterios de la ESC, en la población de referencia fue del 14,8% (IC95%10,6-18,9), aumentando con la edad y alcanzando en mayores de 85 años un 50,0% (IC95%33,7-66,3). No se encontra-

ron diferencias ( $p > 0,05$ ) al analizarla ni por sexo ni entre los individuos hospitalizados y no hospitalizados.

La frecuencia de IC registrada en las historias de AP fue del 10,9% (IC95%8,9-19,5), cuatro puntos inferior a la prevalencia de IC del 14,8%(IC95%10,6-18,9), por tanto el 32,7% (IC95% 23,3-46,4) de los pacientes que padecían IC no tenían diagnóstico reflejado en las historias clínicas de AP. Los individuos obesos muestran un grado de infra registro menor (OR 0,15; IC95%0,03-0,71).

Los valores de BNP fueron más altos ( $p < 0,001$ ) en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI). No se hallaron diferencias significativas para la disfunción diastólica.

El mejor punto de corte para la detección de DSVI fue 71,00 pg/ml (95%IC 38,07-151), siendo el área bajo la curva de 0,7 (IC 95%: 0,6-0,9). La sensibilidad fue del 68,4% (95%IC 45-91,9), especificidad 69,2% (95%IC 61,4-75,8), valor predictivo positivo 19,4% (95%IC 9,2-29,6) y valor predictivo negativo 95,2% (95%IC 91-99,3), siendo la prevalencia de DSVI en esta población del 9,9%.

## Conclusiones:

- La prevalencia de la insuficiencia cardiaca en pacientes mayores de 65 años en una población urbana del área norte de Madrid es elevada, del 14,8% (IC95%10,6-18,9). Se distribuye de forma similar por sexos y aumenta con la edad alcanzando el 50,0% (IC95%33,7-66,3) en mayores de 85 años.

- No existe registro de la insuficiencia cardiaca en el 32,7% (IC95% 23,3-46,4) de las historias clínicas electrónicas de Atención Primaria. Los individuos con insuficiencia cardiaca y obesos muestran un grado de infra registro menor (OR 0,15; IC95%0,03-0,71).
- La determinación de BNP en sangre es útil en la consulta de Atención Primaria para detectar pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda y alto riesgo de padecer insuficiencia cardiaca.
- Niveles de BNP en sangre inferiores a 71 pg/ml (IC95%38,07-151) permiten descartar la disfunción sistólica ventricular izquierda debido a su alto VPN 95,2% (IC95%91,0-99,3), sirviendo para seleccionar los pacientes que deben realizarse un ecocardiograma.
- La determinación de BNP en sangre no es útil como test de screening en la consulta de Atención Primaria para detectar a pacientes con insuficiencia cardiaca debido a su bajo valor predictivo positivo del 19,7% (IC95%9,2-29,6).
- La determinación de BNP en sangre en la consulta de Atención Primaria, por sí sola, no es una prueba que pueda sustituir a la ecocardiografía, para diagnosticar a los pacientes con riesgo de padecer insuficiencia cardiaca.

## **CAPÍTULO 8. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS**

---



<b>Tabla 1: Comparación de las características bioquímicas y fisiológicas de los péptidos natriuréticos.....</b>	<b>23</b>
<b>Tabla 2: Variaciones de los niveles de NT proBNP y BNP.....</b>	<b>28</b>
<b>Tabla 3: Ventajas del BNP frente al ANP como marcador de insuficiencia cardíaca.....</b>	<b>30</b>
<b>Tabla 4: Diferencias biológicas entre el NT proBNP y BNP.....</b>	<b>35</b>
<b>Tabla 5: Definición de la insuficiencia cardíaca según los criterios de la European Society of Cardiology (ESC) 2008.....</b>	<b>48</b>
<b>Tabla 6: Distribución por edad y sexo de la muestra.....</b>	<b>53</b>
<b>Tabla 7: Características basales de los individuos de la muestra y la población de referencia. Factores clínicos.....</b>	<b>54</b>
<b>Tabla 8: Frecuencia de la insuficiencia cardíaca por edad y sexo en la muestra.....</b>	<b>55</b>

<b>Tabla 9: Frecuencia de la insuficiencia cardiaca en pacientes hospitalizados y no hospitalizados en la muestra.....</b>	<b>56</b>
<b>Tabla 10: Prevalencia de la insuficiencia cardiaca por edad y sexo en la población de referencia.....</b>	<b>56</b>
<b>Tabla 11: Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en pacientes hospitalizados y no hospitalizados en la población.....</b>	<b>57</b>
<b>Tabla 12: Asociación de la insuficiencia cardiaca con los factores de riesgo. Análisis bivariado.....</b>	<b>58</b>
<b>Tabla 13: Asociación de la insuficiencia cardiaca con los factores de riesgo. Análisis multivariante.....</b>	<b>59</b>
<b>Tabla 14: Variables asociadas al infra registro de la insuficiencia cardiaca. Análisis Bivariado.....</b>	<b>61</b>
<b>Tabla 15: Ingresos en los pacientes con insuficiencia cardiaca.....</b>	<b>62</b>
<b>Tabla 16: Número de ingresos en los pacientes con y sin insuficiencia cardiaca.....</b>	<b>62</b>



Tabla 17: Mortalidad de la insuficiencia cardiaca ajustada por edad y sexo. Regresión de Cox.....	65
---	----

Tabla 18: Regresión de Cox. Factores pronósticos de la mortalidad. Análisis bivariado.....	66
--	----

Tabla 19: Regresión de Cox. Factores pronósticos de la mortalidad. Análisis multivariante.....	66
--	----

Tabla 20: Criterios de insuficiencia cardiaca según el estudio Framingham.....	76
--	----

Tabla 21: Clasificación de la ACC/AHA para la gravedad de la insuficiencia cardiaca.....	77
--	----

Tabla 22: Parámetros de disfunción diastólica según los criterios de la Sociedad Española de Cardiología.....	82
---	----

Tabla 23: Características basales en el estudio valor diagnóstico del BNP en Atención primaria.....	87
---	----

Tabla 24: Asociación entre el BNP y la disfunción sistólica.....	89
--	----

**Tabla 25: Asociación entre el BNP y la disfunción diastólica.....90**

**Tabla 26: Asociación entre el BNP y ambas disfunciones.....91**

**Tabla 27: Curva ROC. Área bajo la curva.....92**

**Tabla 28: Valores predictivos, sensibilidad y especificidad según diferentes puntos de corte para los niveles de BNP en sangre.....95**

<b>Figura 1: Estructura de los péptidos natriuréticos.....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 2: Secreción del ANP.....</b>	<b>21</b>
<b>Figura 3: Secreción del pro-BNP y BNP.....</b>	<b>22</b>
<b>Figura 4: Acciones de los péptidos natriuréticos tipo A y B.....</b>	<b>25</b>
<b>Figura 5: Diseño del estudio prevalencia y registro de la insuficiencia cardiaca.....</b>	<b>47</b>
<b>Figura 6: Distribución anual de los fallecidos por insuficiencia cardiaca.....</b>	<b>63</b>
<b>Figura 7: Supervivencia de los pacientes con y sin insuficiencia cardiaca.....</b>	<b>64</b>
<b>Figura 8: Imagen del “Triage BNP Test”<sup>®</sup> .....</b>	<b>80</b>
<b>Figura 9: Esquema general del estudio valor diagnóstico del BNP en Atención Primaria.....</b>	<b>85</b>
<b>Figura 10: Asociación entre el BNP y la disfunción sistólica.....</b>	<b>89</b>
<b>Figura 11: Asociación entre el BNP y la disfunción diastólica.....</b>	<b>90</b>

<b>Figura 12: Asociación entre el BNP y ambas disfunciones.....</b>	<b>91</b>
<b>Figura 13: Curva ROC. Área bajo la curva.....</b>	<b>93</b>
<b>Figura 14: TGROC.....</b>	<b>94</b>

## **GLOSARIO**

---



**AA:** aminoácido.  
**ACVA:** Accidente Cerebrovascular  
**AHA:** American Heart Association.  
**ANP:** Péptido Atrial Natriurético.  
**AP:** Atención Primaria.  
**ARA-II:** Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II.  
**BNP:** Péptido Cerebral Natriurético.  
**CNP:** Péptido Natriurético tipo C.  
**DM:** Diabetes Mellitus.  
**DPN:** Disnea Paroxística Nocturna.  
**DSVI:** Disfunción Sistólica de Ventrículo Izquierdo.  
**DVI:** Disfunción de Ventrículo Izquierdo.  
**E.S:** Estadísticamente Significativo.  
**ECG:** Electrocardiograma.  
**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.  
**ESC:** European Society of Cardiology.  
**FA:** Fibrilación Auricular.  
**FEVI:** Fracción de Eyección de ventrículo Izquierdo.  
**HTA:** Hipertensión Arterial.  
**HVI:** Hipertrofia de Ventrículo Izquierdo.  
**IAM:** Infarto Agudo de Miocardio.  
**IC:** Insuficiencia Cardiaca.  
**IECA:** Inhibidor de la Enzima Conversora de Angiotensina.  
**INDEF:** Índice Nacional de Defunciones.  
**NYHA:** New York Heart Association.  
**OR:** Odds Ratio.  
**RIA:** Radio Inmunoabsorbent Assay.  
**RRR:** Reducción del Riesgo Relativo.  
**Rx:** Radiografía  
**SERMAS:** Servicio Madrileño de Salud.  
**VPN:** Valor Predictivo Negativo.  
**VPP:** Valor Predictivo Positivo.  
**Zn:** Zinc.





## APÉNDICE

---



ANEXO 1





VALORACIÓN DEL PÉPTIDO CEREBRAL NATRIURÉTICO  
EN ATENCIÓN PRIMARIA: VALOR DIAGNÓSTICO EN LA  
INSUFICIENCIA CARDÍACA

DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE				
Iniciales (tres):	Fecha de nacimiento:	Identificación:	Sexo:	1. Mujer 2.Hombre
Edad:				

FACTORES DE RIESGO DE INSUFICIENCIA CARDIACA		
<b>HTA:</b> si ( ) no ( ) Año del diagnóstico:	<b>HVI en ECG:</b> si ( ) no ( )	<b>Diabetes:</b> si ( ) no ( ) Año del diagnóstico:
<b>Cardiomegalia en Rx:</b> si ( ) no ( )	<b>Valvulopatía:</b> si ( ) no ( )	Año del diagnóstico: Válvula afectada:
<b>Cardiopatía isquémica:</b> si ( ) no ( ) Año del diagnóstico:	<b>Tabaquismo:</b> si ( ) no ( )	<b>Obesidad:</b> si ( ) no ( )
PERFIL DE RIESGO DE INSUFICIENCIA CARDIACA		
GRUPO 1: ( )		GRUPO 2: ( )
(Edad $\geq$ 50 años, HTA y presencia de: HVI en ECG y/o f actor DM y/o cardiomegalia en Rx y/o antecedentes de cardiopatía isquémica)		(Edad $\geq$ 70 años y presencia de algún f de riesgo del grupo 1)

SÍNTOMAS			
Disnea: ( )	Clase funcional NYHA: I ( ) II ( ) III ( ) IV ( )		
Ortopnea: ( )	DPN: ( )	Tos nocturna: ( )	Oliguria: ( ) Nicturia: ( ) Astenia/ fatiga: ( )
Anorexia ( )	Confusión: ( )	Insomnio: ( )	Pérdida de peso ( >4,5 kg) tras el tratamiento: ( )
Angina: ( )	Palpitaciones: ( )	Síncope: ( )	Asintomática: ( )
EXPLORACIÓN FÍSICA			
Taquicardia: ( ) (>120lpm)	Ingurgitación yugular: ( )	Hepatomegalia: ( )	Reflujo H-Y: ( )
Ascitis: ( ) Grado:	Edemas en MMII: ( )	Auscultación S3: ( )	Soplo: ( ) tipo: (1. Sistólico 2. Diastólico)
Estertores-crepitantes: ( )		Sin síntomas: ( )	
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX			
Cardiomegalia. ( )	Redistribución: ( )	Edema intersticial: ( )	Edema alveolar: ( )
Derrame pleural: ( ) tipo: ( 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Bilateral )			
No signos patológicos en la Rx: ( )			
<b>CRITERIOS DE FRAMINGHAM:</b> Es necesario para le diagnóstico 2 criterios mayores o 1 mayor + 2 menores excluyendo otras causas  <b>Criterios mayores:</b> DPN, estertores, crepitantes, edema agudo de pulmón, cardiomegalia en Rx, S3, ingurgitación yugular, aumento de la presión venosa, reflujo H-Y, pérdida de peso de > 4,5 kg.  <b>Criterios menores:</b> disnea de esfuerzo, edemas en MMII, derrame pleural, hepatomegalia, tos nocturna, taquicardia			
ESTADIOS AHA-ACC(2001): A ( ) B ( ) C ( ) D ( )			

ANALÍTICA		
Hb (mg/dl):	Na (mEq/l) :	GOT (U/L):
Hto (%):	K (mEq/l) :	GPT (U/L):
Creatinina (mg/dl):	Horm Tiroideas:	GGT (U/L):
Glucemia (mg/dl):		
ELECTROCARDIOGRAMA		
Ritmo Sinusal: ( ) Taquicardia Sinusal: ( ) Fibrilación Auricular: ( ) Infarto antiguo: ( ) Tipo: 1. Ant 2. Post 3. Inf 4. Lat		
Alteraciones isquémicas: ( ) Criterios de HVI: ( ) Bloqueo completo de rama izquierda: ( )		
Extrasístoles auriculares: ( ) Extrasístoles ventriculares: ( ) Bloqueo A-V: ( ) Grado (1. I 2. II 3. III )		
BNP PLASMA VENOSO		
Concentraciones plasmáticas: (pg/ml)		
ECOCARDIOGRAMA		
Fracción de eyección VI: % Conservada ( $\geq 50\%$ ): ( ) Depresión ligera: (45-49%) Moderada (35-44%): ( ) Severa (<35%): ( )		
Parámetros de disfunción Diastólica: Si ( ) No ( ) HVI: ( ) Cardiopatía que compromete diástole: ( ) Tiempo desaceleración mitral < 160 ms: ( ) Onda A>E: ( ) Otros hallazgos:		



TRATAMIENTO CARDIOLÓGICO ACTUAL			
	Principio activo	Dosis/día	Posología
Diuréticos			
Digoxina			
IECAs			
β-Bloqueante			
ARA II			
Calcio-antagonistas			
Vasodilatadores			
Otros			

**OBSERVACIONES:**

**FECHA:**

**FIRMA DEL INVESTIGADOR**



## ANEXO 2

---



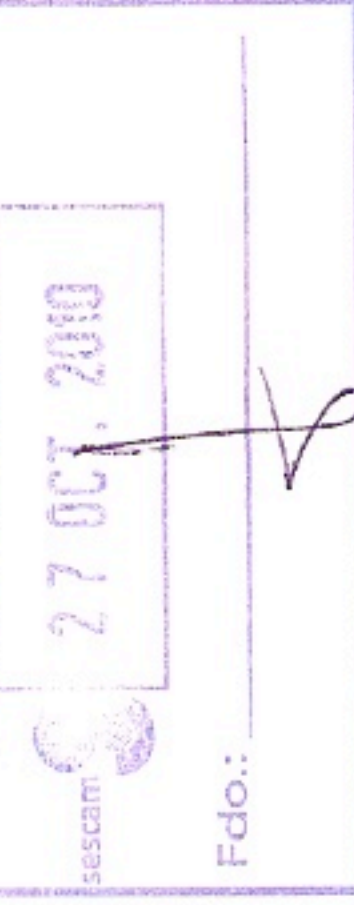


ÁREA 5  
ATENCIÓN PRIMARIA



Madrid

1ª JORNADA DEL ÁREA 5  
DE ATENCIÓN PRIMARIA  
GUADALAJARA



Cristina Horrillo García

ha presentado en la 1ª JORNADA del ÁREA 5 de ATENCIÓN PRIMARIA  
celebrada en Madrid el día 23 de octubre de 2003

la comunicación oral con el título:

## VALIDACIÓN DEL PÉPTIDO CEREBRAL NATRIURÉTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN ATENCIÓN PRIMARIA

por los autores:

C. Horrillo, J.L. Martínez, M. Taboada, J.I. González, A.I. González, J.M. Lobos

Madrid, 23 de Octubre de 2003

Antonio Alemany López  
El Director Gerente

Lola Martínez Patiño  
Presidente Comité Científico

Olga Olmos Carrasco  
Presidente Comité Organizador





*"Family Medicine — Caring for the World"*

17<sup>th</sup> World Conference of Family Doctors

**October 13 – 17**  
**Orlando**

**2004**  
**Wonca**

**ABSTRACTS**

17<sup>th</sup> World Conference  
of Family Doctors

*In conjunction with  
the American Academy  
of Family Physicians  
Scientific Assembly.*



**Wonca**

World family doctors. Caring for people.



Commission (HIC) holds data covering all fee for service payments for Australian medical services outside hospital. Data was obtained for the first 3 years of the scheme from the HIC and covered aspects of service usage for all Australians eligible at the start of the scheme in 1999 until 30 September 2002. (2.4 million person years) Data analyses were performed to determine: coverage over socio-economic quartiles, veterans and urban /rural locations effect on first claims for nursing home care and, effect on medical service usage after assessment RESULTS: By the third year after implementation over 20% of the eligible population had an annual health assessment. Being a veteran, living in deprived locations or living in large or regional cities were associated with higher rates of assessment. Those who had an assessment were less likely to claim for a nursing home visit. Having a health assessment did not increase the use of medical services in the following year. SUMMARY AND CONCLUSION: Family practice health assessments of older Australians appear to be effective in improving equity, and preventing admissions to nursing home. They do not significantly impact on medical service usage.

*Topic: Clinical Practice*

**3846**

**Workshop**

*Research Based*

# **SYSTEMS IN MEDICINE. AN APPROACH TO EXTENDING OUR KNOWLEDGE**

*Sturmberg, Joachim*

**Friday, 1330, Room: W331**

BACKGROUND: Systems approaches have been used since the 1960s in most science areas providing a different perspective on natural phenomena, but only recently they have entered into medical research. A system is defined by six characteristics: (1) it is an organised assembly of components that share a special relationship with each other; (2) the interactions of the components of a system give it a unique behaviour; (3) each component contributes to as well as being effected by the system, and in particular no component has an independent effect on the system; (4) groups of components within a system may form subsystems with their own unique properties as described in 1, 2 and 3; (5) every system has an outside environment which provides inputs into the system and receives outputs from the system; and (6) the system has been identified as being of special interest. AIMS: The workshop, besides introducing an exciting concept for knowledge generation in a rapidly changing medical environment, aims to gauge what interest there would be to form a WONCA special interest group on "Systems in Medicine". STRUCTURE: The workshop will consist of three segments: 1. Introduction to Systems Thinking - history and methodology 2. Systems in Medical Research - examples from the clinical and management literature, and the authors' own research 3. Discussion and recommendations

*Topic: Development of Family Practice Around the World*

**3847**

**Oral Presentation**

*Research Based*

# **BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN GENERAL PRACTICE: DIAGNOSTIC VALUE FOR HEART FAILURE**

*Martinez, Jose; Gonzalez, Ana; Horrillo, Cristina*

**Saturday, 1030, Room: W230B**

OBJECTIVE:S: to determine the value and utility of brain natriuretic peptide (BNP) for the diagnosis of asymptomatic or symptomatic left ventricular dysfunction. METHOD- OLOGY: DESIGN: descriptive prospective multicentric study for the validation of a diag- nostic test. Setting: 7 general practices located in Madrid, Spain. Patients: 82 patients in high risk for heart failure. Interventions: all patients included went through a process of history taking, physical examination, electrocardiogram and chest X-ray to assess the presence or absence of risk factors for heart failure, as well as the presence or absence of symptoms /signs of congestive heart failure following the Framingham cri- teria. Plasma levels were determined in general practices using the "Triage BNP test". All patients included were referred for echocardiography as our gold standard. The assessment of the echocardiography was independently performed by two different

cardiologists without knowing the BNP values. MEASUREMENTS: plasma BNP levels were compared depending on the type and degree of left ventricular dysfunction. ROC curves were constructed to determine the ability of BNP to diagnose left ventricular dysfunction. Sensitivity and specificity were determined by various cutoff levels of plas- ma BNP. Positive and negative predictive values were calculated as well. RESULTS: 20 patients were diagnosed of having left ventricular dysfunction by echocardiography (6 with systolic, 10 with diastolic and 4 with both). The BNP cutoff point judged to be opti- mal for making the diagnosis of left ventricular dysfunction was 94 pg per milliliter. The negative predictive value of BNP at that level was 91 percent. CONCLUSION: used in conjunction with other clinical information, the measurement of plasma levels of BNP with the "Triage BNP test" is useful in excluding the diagnosis of left ventricular dys- function in patients with high risk for heart failure.

*Topic: Clinical Practice*

**3848**

**Poster**

# **RELATION BETWEEN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND METABOLIC SYNDROME**

*Yu, Dongsik; Oh, Mikyeong; Shin, Yunjung; Cheong, Sangsig*

**Friday, Room: Exposition Hall, Board 26**

BACKGROUND: It is well known that obesity, diabetes mellitus, hypertriglyceremia, hepa- totoxins and peripheral insulin resistance are associated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The peripheral insulin resistance is also known to play an important role in metabolic syndrome. Here we started an investigation of the relation between NAFLD and metabolic syndrome in non-obese, non-diabetic and non-hypertriglyceremic adults. METHOD: Data was collected from a health check up center from Nov 1, 2002 to Jun 30, 2003. Among 2, 240 non-alcoholic adults (daily alcohol intake < 20g), we excluded obese (BMI > 25Kg/m2) hypertriglyceremic (triglyceride > 200mg/dl), diabetic (FBS > 126mg/dl) subjects. The number of subjects of the investigation was 1, 225. The diagnosis of fatty liver disease was made by abdominal ultrasonography. The diag- nosis of metabolic syndrome was made according to the NCEP-ATP III criteria pre- sented in 2001. RESULTS: In 1, 225 non-obese non-diabetic subjects, the prevalence of NAFLD was 14.8% and the prevalence of metabolic syndrome was 8.6%. The preva- lence of metabolic syndrome was 17.0% in subjects with NAFLD, compared to 7.7% in control group (p<0.05). The prevalence of metabolic syndrome was higher in male with NAFLD in their thirties and fifties than control group (p<0.05). CONCLUSION: Metabolic syndrome should be considered in non-obese, non-diabetic and non-hyper- triglyceremic middle aged male with fatty liver disease.

*Topic: Clinical Practice*

**3849**

**Oral Presentation**

*Research Based*

# **PROFILING PRACTICE POPULATIONS. ARE DOCTORS DEALING WITH A HOMOGENOUS PATIENT GROUP?**

*Sturmberg, Joachim; Siew, Eugene; Churilov, Leonid; Smith, Kate*

**Friday, 1030, Room: W340D**

BACKGROUND: Surprisingly little is known about the composition and the behaviour of practice populations. How similar or different are patients consulting with one particu- lar doctor? Do similarities or differences influence the consultation and its outcomes? Are the patients consulting the one practice all similar? AIM: To identify patterns dif- ferentiating patients and their consultation experiences. METHOD: We conducted an extensive questionnaire survey of 1122 patients from 12 randomly selected general practitioners who were stratified according to practice size (1-2, 3-4 or 5+). The ques- tionnaire elicited information about the health service environment, patient charac- teristics, the consultation process, the consultation outcome, and the doctor's perception about the patient. Data were analysed using ViscositySOMine. RESULTS: Seven unique patient clusters were identified and will be described in detail in the presenta- tion. Individual doctors predominantly see patients from three clusters; however, when aggregated to the practice level patient populations are remarkably similar. DISCUS- SION: Individual doctors predominantly look after patients from three distinct clusters.



## UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE BNP EN ATENCIÓN PRIMARIA: VALOR DIAGNÓSTICO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

José María Lobos Bejarano, Cristina Horrillo García, Ana Isabel González González, Santiago Díaz Sánchez, Francisco Javier Castellanos Maroto, Beatriz de Rivas, Manuel Taboada, Miguel A. García Fernández,

Centro de Salud de Villablanca, Área 1, Atención Primaria, Madrid, Centro de Salud Getafe-Norte, Área 10, Atención Primaria, Madrid y Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

El BNP es un marcador neurohormonal que puede ayudar al diagnóstico de la insuficiencia cardiaca (IC), sobre todo por su alto valor predictivo negativo. Sin embargo, ha sido escasamente evaluado en el ámbito de la atención primaria. **Objetivo:** Determinar la validez y utilidad del BNP en atención primaria, en pacientes con alto riesgo de insuficiencia cardiaca con o sin síntomas clínicos. **Métodos:** Estudio descriptivo prospectivo de validación de prueba diagnóstica realizado en 6 centros de salud de la Comunidad de Madrid, en 183 pacientes con alto riesgo de IC (HTA más otro factor de riesgo como diabetes, HVI y/o edad > 70 años) con o sin síntomas clínicos, sin evidencia previa documentada de IC o disfunción ventricular izquierda (DVI). Se realizó BNP mediante BNP Triage Test (Biosite®) en el centro de salud y en las 72 horas siguientes un ecocardiograma en un servicio central único de referencia, sin conocer los resultados del BNP previos. **Resultados:** De los 183 pacientes, 54% eran mujeres. La edad media fue 70 años. Presentaban síntomas de IC un 21,3% (clase funcional II), 92,3% HTA, 49,2% diabetes, obesidad 48%, y antecedente de cardiopatía isquémica un 22,4%. Los valores de BNP elevados se asociaron a disfunción sistólica (DS) ( $p < 0.05$ ) con un valor de 77 pg/ml como mejor punto de corte y área bajo curva ROC de 0,75 (IC 95% 0,63-0,87). El valor predictivo negativo fue del 95 %, con una prevalencia de DS del 9,89 %. Los valores más elevados de BNP correspondieron a DS en pacientes con síntomas. La presencia de disfunción diastólica o DVI asintomática, no se asoció de forma significativa a valores elevados de BNP.

**Conclusión:** La medición del BNP en pacientes con alto riesgo de IC en atención primaria puede ser útil para descartar disfunción sistólica, particularmente en los pacientes que presentan síntomas clínicos.





# III Congreso Clínico semFYC en Cardiovascular

Bilbao, 4 y 5 de febrero de 2010

Palacio de Congresos Euskalduna

Programa final  
Libro de comunicaciones





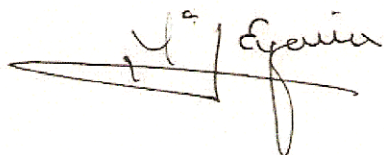
Los Comités Científico y Organizador certifican que la siguiente comunicación:

***111 UTILIDAD DEL PÉPTIDO CEREBRAL NATRIURÉTICO EN LA  
CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA. DIAGNÓSTICO PRECOZ DE  
LA INSUFICIENCIA CARDIACA.***

***Cristina Horrillo García, Jose María Lobos Bejarano, Ricardo Rodríguez  
Barrientos, Ana Isabel Gonzalez Gonzalez, Ángel Castellanos Rodríguez,  
Santiago Díaz Sánchez***

ha sido presentada en el **III Congreso Clínico semFYC en Cardiovascular**, celebrado los días 4 y 5 de febrero de 2010 en el Palacio de Congresos Euskalduna de Bilbao, en la “*Sesión de presentación de proyectos de investigación innovadores en Atención Primaria en el ámbito cardiovascular*” realizada el Viernes 5 de febrero de 15.00 a 16.00 hrs.

Bilbao, 5 de febrero de 2010



**Dra. Mª Eugenia Azpeitia Serón**  
*Presidenta Comité Organizador*

a las 8.00 h. Inicialmente se midió la PA, hasta en 6 ocasiones, según las recomendaciones internacionales. Se extrajo las muestras biológicas, se realizaron encuestas validadas sobre datos sociodemográficos, antecedentes familiares y personales de ECV, antecedentes de FRCV y tratamiento que realizaba, psicosocial, dieta y ejercicio físico. Posteriormente se realizaron mediciones antropométricas, ECG e índice tobillo brazo con Doppler.

## RESULTADOS

De los 4.692 posibles participantes, resultaron elegibles 3521, de los que participaron 2.833 (tasa de participación 80,5%) y 688 no quisieron o pudieron (19,5%).

Resultados parciales zona rural; edad mediana 51 años (RI 25), hombres 47,6%. Tabaquismo activo: 30,1%, prevalencia HTA: 43,4%, hipercolesterolemia 34%, diabetes: 14,8%, obesidad 37,4%.

## CONCLUSIONES

Los resultados parciales, de confirmarse, nos hacen ver una elevada prevalencia de la mayoría de FRCV donde destaca la obesidad.

## INNOVACIÓN SOBRE EL CONOCIMIENTO ACTUAL

Aportar conocimiento sobre la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en nuestro medio, tanto clásicos como emergentes, facilitando la elaboración de estrategias propias para conseguir revertir nuestra elevada morbimortalidad cardiovascular.

## ID 111

### UTILIDAD DEL PÉPTIDO CEREBRAL NATRIURÉTICO EN LA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA. DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

*Horrillo García C, Lobos Bejarano J, Rodríguez Barrientos R, González González A, Castellanos Rodríguez Á, Díaz Sánchez S*

Área 1, Área 5 y Área 10 de Atención Primaria. Madrid. Comunidad de Madrid  
cristinahorrillo@hotmail.com

### JUSTIFICACIÓN Y RELEVANCIA DEL PROYECTO PROPUESTO

El péptido cerebral natriurético (BNP) es un marcador neurohormonal que puede ayudar al diagnóstico de la insuficiencia cardíaca (IC) y/o disfunción ventricular izquierda (DVI), debido a alto valor predictivo negativo. Podría ser de gran utilidad en las consultas de Atención Primaria (AP), donde la incertidumbre diagnóstica es mayor, como ayuda al diagnóstico de la IC o quizás para la detección precoz de DVI en sujetos asintomáticos de alto riesgo. Sin embargo, a pesar de haberse realizado numerosos estudios sobre el BNP hasta la fecha, ha sido escasamente evaluado en nuestro ámbito

### OBJETIVOS

Determinar la validez y utilidad del BNP en AP, para diagnosticar la DVI de forma precoz en pacientes con alto riesgo de padecer IC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio.** Estudio descriptivo transversal.

**Ámbito del estudio.** Realizado en seis centros de salud pertenecientes a cuatro áreas del Servicio Madrileño de Salud.

**Criterios de inclusión y exclusión.** Se incluyen 192 pacientes con alto riesgo de DVI y ausencia de estudio ecocardiográfico. Se excluyeron pacientes ADVP, terminales, con patología basal crónica descompensada, patología psiquiátrica severa y/o déficit mental.

**Sujetos.** 192 pacientes escogidos de forma consecutiva en las consultas de AP.

**Mediciones e intervenciones.** Se recogieron datos de anamnesis, exploración física, electrocardiograma y Rx de tórax para objetivar síntomas/signos de IC siguiendo los criterios de Framingham. Se determinaron los niveles plasmáticos de BNP en la consulta de AP, mediante el dispositivo de point of care «Triage BNP test (Biosite®)», realizándose posteriormente (en las siguientes 72 h) un ecocardiograma reglado que constituyó la prueba de referencia, a todos los pacientes. Comparamos los niveles de BNP encontrados con la presencia o ausencia de DVI, el tipo (sistólica/diastólica) y el grado. Se realizaron curvas ROC eligiendo el punto de corte óptimo para el BNP, con la mejor sensibilidad sin disminuir la especificidad. Se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para este punto de corte.

## RESULTADOS

Los valores de BNP encontrados fueron significativamente más altos ( $p < 0,001$ ) en pacientes con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (DSVI). No se hallaron diferencias significativas para la disfunción diastólica (DD). El punto de corte más adecuado para discriminar pacientes con alto riesgo de padecer DSVI fue de 71,00 pg/ml, siendo el área bajo la curva de 0,757 (IC95% 0,64-0,87). La sensibilidad del test para el diagnóstico de DSVI fue del 75% (50,66-99,34), la especificidad del 70,19% (62,81-77,57), el valor predictivo positivo (VPP) del 20% (IC95% 9,05-30,95), y valor predictivo negativo (VPN) del 96,58% (IC95% 92,86-100), siendo la prevalencia de DSVI del 9,04% (IC95% 4,53-13,55).

## CONCLUSIONES

En pacientes con alto riesgo de padecer IC, el nivel de BNP que discrimina la DSVI del ventrículo izquierdo ecocardiográfica es de 71,00 pg/ml.

El «Triage BNP test» es una prueba con un alto VPN por lo que, apoyado con otras pruebas, que aumenten el VPP (tales como la clínica, exploración física, ECG y Rx de tórax), se puede utilizar como test de screening en pacientes con sospecha de DSVI.

## INNOVACIÓN SOBRE EL CONOCIMIENTO ACTUAL

Nueva utilidad para el BNP test, con interesantes expectativas en AP.

Nueva cifra, a partir de la cual el BNP es positiva para detectar pacientes con DSVI.

ANEXO 3







# Péptido cerebral natriurético en atención primaria: valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca

A.I. González-González<sup>a</sup>, J.M. Lobos-Bejarano<sup>b</sup>, C. Horrillo-García<sup>c</sup>, J. Castellanos-Maroto<sup>d</sup>, S. Díaz-Sánchez<sup>e</sup> y A. Castellanos-Rodríguez<sup>e</sup>

**Objetivo.** Determinar la validez y la utilidad del péptido cerebral natriurético (BNP) para el diagnóstico de la disfunción ventricular izquierda (DVI).

**Diseño.** Estudio descriptivo prospectivo multicéntrico de validación de prueba diagnóstica.

**Emplazamiento.** Consultas de atención primaria localizadas en la Comunidad de Madrid.

**Participantes.** Muestra consecutiva de pacientes con riesgo elevado de presentar DVI.

**Intervenciones.** Se recogerán datos de la anamnesis, la exploración física, el electrocardiograma y la radiografía de tórax para registrar los factores de riesgo de DVI, así como la presencia o ausencia de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva según los criterios de Framingham. La determinación del BNP se realizará en las consultas de atención primaria a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión utilizando el Triage BNP test. Todos los pacientes incluidos en el estudio serán remitidos a un servicio de ecocardiografía para la realización de un ecocardiograma que constituirá la prueba de referencia. La valoración ecocardiográfica será realizada por dos cardiólogos independientes que desconocerán los valores de BNP.

**Mediciones principales.** Las concentraciones de BNP se compararán según el tipo y el grado de DVI. Se empleará el análisis de las curvas ROC para comprobar la capacidad del BNP para diagnosticar DVI. El valor óptimo de sensibilidad y especificidad se estimará mediante la posición en la curva resultante de la mínima distancia al punto de corte de mejor sensibilidad y especificidad. Posteriormente se calcularán la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo.

**Discusión.** El BNP pueden complementar la información ofrecida por otras pruebas diagnósticas y puede incluirse como factor importante en la toma de decisiones clínico-terapéuticas.

**Palabras clave:** Natriuretic peptide. Brain. Heart failure. Congestive. Diagnostic tests. Routine.

<sup>a</sup>Grupo de enfermedades cardiovasculares smmFYC. Servicios Sanitarios. Gerencia de AP Área 10. Madrid.

<sup>b</sup>Grupo de enfermedades cardiovasculares semFYC. Centro de salud Villablanca. Área 1. Madrid.

<sup>c</sup>Centro de Salud Fuencarral. Área 5. Madrid.

<sup>d</sup>Centro de Salud Potes. Área 11. Madrid.

<sup>e</sup>Centro de Salud Getafe Norte. Área 10. Madrid. España.

<sup>f</sup>Centro de Salud Tres Cantos. Área 5. Madrid. España.

Grupo de trabajo (PICAP)

J.M. Lobos Bejarano, A.I. González González, J. Castellanos Maroto, S. Díaz Sánchez, A. Castellanos Rodríguez, J.L. Martínez Carrasco, M. Taboada Taboada y J.L. Miraflores Carpio.

Fuente de financiación: Astra Zeneca S.A. y BIOMED S.A.

Correspondencia:  
A.I. González González.  
Grupo de enfermedades cardiovasculares smmFYC. Servicios Sanitarios. Gerencia de AP. Área 10. Madrid. Avda. Juan de la Cierva, s/n. 28902 Getafe. Madrid. España.

Correo electrónico:  
agonzalez.gapm10@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 10 de febrero de 2005.  
Manuscrito aceptado para su publicación el 21 de marzo de 2005.

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las enfermedades más relevantes de la medicina actual. Su morbilidad es elevada y la prevalencia e incidencia de este síndrome, a pesar de los avances en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, ha seguido en los últimos años un ascenso preocupante que la convierte en una de las más importantes fuentes de consumo de recursos sanitarios. En todos los foros se habla de esta enfermedad en términos de epidemia, y las previsiones son de un incremento mayor en los próximos años<sup>1</sup>. La importancia del diagnóstico precoz de la IC es evidente, sobre todo en pacientes con daño estructural miocárdico asintomáticos o con escasa sintomatología, tributarios de un tratamiento farmacológico que consigue modificar el curso clínico de manera eficaz<sup>2-4</sup>. En diferentes estudios centrados en la fisiopatología de la IC se han identificado mecanismos neurohormonales que sirven como marcadores pronóstico de esta enfermedad. Entre estos factores destaca la familia de los péptidos natriuréticos, entre los cuales el de mayor interés es el péptido cerebral natriurético (BNP), aislado del cerebro porcino e identificado con posterioridad como una hormona de síntesis y liberación cardíaca en humanos, especialmente en el ventrículo<sup>5</sup>.

El mecanismo de síntesis y liberación del BNP no está claramente definido, aunque se encuentran valores elevados del BNP en circunstancias que cursan con disfunción ventricular sistólica y diastólica, ya en fases muy precoces, y es el marcador neurohormonal que primero se eleva en la historia natural de la IC. Por ello, la determinación plasmática del BNP ha sido identificada en diversos trabajos como un método excelente para el cribado de la disfunción ventricular izquierda (DVI) en la población con sospecha diagnóstica<sup>6</sup> o tras un infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>7</sup>. De hecho, se ha llegado a señalar que un valor normal de BNP prácticamente excluye la posibilidad de disfunción ventricular sistólica en un paciente con disnea<sup>8</sup> o de evolución hacia IC tras un IAM<sup>7</sup>. El BNP ha demostrado ser también un excelente marcador bioquímico en la IC, ya que sus valores plasmáticos se han asociado con el estado funcional del paciente y el grado de DVI<sup>9</sup>, y se pueden utilizar como método de control en el tratamiento de la IC (un buen tratamiento se correlacionaría con el descenso de las concentraciones de BNP).

Son pocos los estudios de investigación en los que se valora la utilidad de la determinación del BNP en atención primaria (AP), y los resultados de las investigaciones disponibles poseen limitaciones de diseño y son controvertidos<sup>13-16</sup>. La importancia de reconocer la IC lo antes posible, sobre todo en la población con un mayor perfil de riesgo de presentarla, y la mala accesibilidad desde la consulta de AP a las pruebas diagnósticas confirmatorias, como la ecocardiografía, obligan a la búsqueda de nuevas he-

rramientas que faciliten la aproximación diagnóstica de los pacientes con IC.

## Objetivos

### Generales

Determinar la validez y la utilidad del BNP para diagnosticar precozmente a los pacientes con perfil de riesgo de DVI elevado.

### Específicos

- Determinar el cociente de probabilidad para los diferentes valores del BNP con el fin de establecer el valor a partir del cual la prueba se considera positiva.
- Determinar la sensibilidad y especificidad del BNP para diagnosticar precozmente a los pacientes con DVI, tanto asintomática como sintomática.
- Determinar los valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del BNP para diagnosticar de manera precoz a los pacientes con DVI, tanto asintomática como sintomática.

## Pacientes y método

### Diseño del estudio

Estudio multicéntrico prospectivo fase 4 de Feinstein de la validación de una prueba diagnóstica.

### Emplazamiento

El estudio se realiza en 5 centros de salud de diferentes áreas sanitarias (1, 5, 10 y 11) de la Comunidad de Madrid.

### Criterios de inclusión y exclusión

Participan los pacientes que presentan un perfil de riesgo elevado de DVI según el estudio Framingham y se incluye tanto a los pacientes sin clínica de IC como a los sintomáticos, siempre y cuando no haya un diagnóstico previo ecocardiográfico documentado de presencia de DVI.

Se considerará que un paciente presenta un perfil de riesgo elevado de DVI cuando se cumplan los siguientes criterios:

- Edad  $\geq 50$  años, hipertensión arterial (HTA) y presencia de otro factor de riesgo acompañante, como hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el electrocardiograma (ECG), diabetes mellitus y/o antecedentes de cardiopatía isquémica.
- Edad  $\geq 70$  años y presencia de alguno de los factores de riesgo previamente mencionados.

Se excluirá a los pacientes en estado terminal, con deficiencia mental, enfermedad psiquiátrica severa y usuarios de otras drogas, así como los que presenten alguna enfermedad basal crónica descompensada en el momento de su inclusión en el estudio.

### Método de selección de los sujetos

Los pacientes se seleccionarán de manera consecutiva a partir de 7 consultas de AP. Se solicitará su participación en el estudio de

manera voluntaria, previa firma de un consentimiento informado.

#### *Cálculo del tamaño de la muestra necesario*

Para detectar una especificidad del 70% se necesitará una muestra de 323 pacientes con un perfil de riesgo elevado de DVI y ecocardiografía negativa; para detectar una sensibilidad de un 90% se necesitará una muestra de 138 pacientes con un perfil de riesgo elevado de DVI y una ecocardiografía positiva (nivel de confianza del 95% y un error de precisión máximo del 5%)<sup>13,15</sup>.

#### *Intervenciones*

Se recogerán datos de la anamnesis, la exploración física, el ECG y la radiografía de tórax para registrar los factores de riesgo de DVI, así como la presencia o ausencia de síntomas/signos de IC según los criterios de Framingham.

El estado funcional se valorará siguiendo la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)<sup>16</sup> y la clasificación de la AHA-ACC<sup>17</sup>. Se registrarán también los tratamientos farmacológicos que se estén realizando.

Se considerará que un paciente es hipertenso cuando haya evidencia en la historia clínica del diagnóstico de HTA, con independencia de que reciba un tratamiento antihipertensivo. El antecedente de cardiopatía isquémica incluirá el diagnóstico de IAM, angina estable o angina inestable. Los criterios que se utilizarán para identificar el resto de factores de riesgo serán: diabetes mellitus como la presencia de dicho antecedente en la historia clínica o de 2 valores de glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl o una glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl con síntomas, o la toma de antidiabéticos orales y/o insulina; cardiomegalia como un índice cardiotorácico en la radiografía de tórax  $> 0,5$ ; HVI cuando se cumplan los criterios de Sokolow-Lyon; y soplo clínicamente significativo como la presencia de un soplo sistólico de intensidad  $\geq$  III/VI o cualquier grado de soplo diastólico. También se registrará la presencia de otros factores de riesgo de IC, como la obesidad (índice de masa corporal  $\geq 30$ ), las alteraciones en el ECG, en las que se incluirán, además de la HVI, la taquicardia sinusal, la fibrilación auricular, las extrasístoles ventriculares, el bloqueo auriculoventricular de distinto grado, el bloqueo completo de rama izquierda, el crecimiento de la aurícula izquierda y/o derecha, y las alteraciones del segmento ST y las ondas T y/o Q; y el consumo de tabaco expresado como presencia o ausencia del hábito.

La extracción sanguínea para la determinación del BNP se realizará en las consultas de AP y todos los pacientes incluidos en el estudio serán remitidos a un servicio de ecocardiografía para la realización de un ecocardiograma que constituirá la prueba de referencia. La determinación del BNP se realizará mediante el Triage BNP test, que permite la obtención de un resultado en la propia consulta del médico de familia previa extracción de 2 ml de sangre fresca venosa. La valoración de las concentraciones de BNP será realizada por un grupo de investigadores que desconocerán los resultados de la ecocardiografía.

La valoración ecocardiográfica será realizada por dos cardiólogos independientes que desconocerán los valores de BNP. Se calculará la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a través del método Simpson y se definirá la disfunción sistólica en valores  $< 50\%$  de FEVI<sup>18</sup>. La valoración de la función diastólica del ventrículo izquierdo se realizará mediante la determinación con ecocardiografía Doppler de los siguientes parámetros<sup>18</sup>: relación onda E/A (normal  $> 1$ ), tiempo de desaceleración de la onda E (normal 200-220 ms), tiempo de relajación isovolumétrica (normal  $> 100$  ms), velocidad máxima de la onda AR en venas pulmonares (menor 35 cm/s), diferencia entre la duración de la

onda AR de las venas pulmonares y la onda A del flujo mitral (normal  $< 20$  ms), velocidad de la onda E por Doppler tisular (normal  $> 8$  cm/s) y la velocidad de propagación del llenado mitral en modo M-color (normal  $> 45$  cm/s). Se considerará que hay disfunción diastólica cuando se encuentren alterados tres o más de los anteriores parámetros. Se utilizará el equipo ecocardiográfico ACUSON SEQUOIA 512 del Hospital Gregorio Marañón.

#### *Definiciones y métodos de medida de las variables principales*

##### *1. Variables principales:*

- Concentraciones plasmáticas de BNP en pg/ml.
- FEVI conservada:  $\geq 50\%$ .
- Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo: *sí/no*.
- Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo: *sí/no*.

##### *2. Variables descriptivas:*

- Edad  $\geq 50$  años: *sí/no*.
- Edad  $\geq 70$  años: *sí/no*.
- Antecedente de HTA: *sí/no*. En caso afirmativo se especificará el año de diagnóstico.
- Presencia de HVI en el ECG: *sí/no*.
- Antecedente de diabetes mellitus: *sí/no*. En caso afirmativo se especificará el año de diagnóstico.
- Cardiomegalia en la radiografía de tórax PA: *sí/no*.
- Antecedentes de cardiopatía isquémica: *sí/no*. En caso afirmativo se especificará el año del diagnóstico.
- Estado funcional del paciente según clasificación de la NYHA: I, II, III o IV.

– Estadios de la clasificación de la AHA-ACC: A, B, C o D.

- Criterios diagnósticos de Framingham: *sí/no*.
- Tratamientos farmacológicos que realice el paciente en el momento de inclusión en el estudio: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueadores beta, digital y otros.

##### *3. Variables predictoras:*

- Edad en años.
- Sexo: mujer/varón.
- Antecedentes de cardiopatía isquémica: *sí/no*. En caso afirmativo se describirá el año de diagnóstico.
- Antecedentes de valvulopatía: *sí/no*. En caso afirmativo se describirán el año de diagnóstico y la válvula afectada.
- Antecedentes de diabetes mellitus: *sí/no*.
- Antecedente de HTA: *sí/no*.
- Antecedentes de tabaquismo: *sí/no*.
- Obesidad: *sí/no*.
- Alteraciones electrocardiográficas: *sí/no*.

#### *Estrategia de análisis*

- Exploración de las variables y creación de variables transformadas o derivadas.
- Análisis descriptivo de la muestra. Descripción mediante proporciones o media y desviación estándar de las siguientes variables: edad, antecedente de cardiopatía isquémica, valvulopatía, HTA, diabetes mellitus, tabaquismo, obesidad y ECG anormal.
- Análisis de las características de la prueba: se empleará el análisis de las curvas ROC para comprobar la capacidad del BNP para diagnosticar DVI. El valor óptimo de sensibilidad y especificidad se estimará mediante la posición en la curva resultante de la mínima distancia al punto de mejor sensibilidad y especificidad. El área bajo la curva indicará el grado de discriminación de la variable analizada. Posteriormente se calculará la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN, y sus correspondientes intervalos de confianza.

### Limitaciones del diseño

En estudios previos se ha señalado que la administración de ciertos fármacos como los IECA<sup>19</sup>, los digital<sup>20</sup> o los bloqueadores beta<sup>21</sup> puede modificar los valores plasmáticos del BNP y limitar su potencial como marcador de DVI. La valoración en el presente estudio de la toma o no de dichos fármacos adquiere una mayor importancia al tratarse de pacientes con un riesgo elevado de IC que, por tanto, presentan factores de riesgo que les hacen subsidiarios de recibir dichos tratamientos.

Al tratarse de un estudio cuyo emplazamiento será la consulta de AP, con mucha probabilidad no se conseguirá incluir en la muestra a todo el espectro de pacientes con IC y es difícil que encontremos a pacientes en los estados funcionales más severos (estadio IV de la NYHA). Asimismo, también será difícil incluir a los pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica, ya que dichos pacientes suelen tener una ecocardiografía realizada una vez diagnosticados ya desde atención especializada.

### Aplicabilidad práctica

Los resultados de la presente investigación servirán para valorar el papel de la determinación de BNP en sangre venosa o plasma en las consultas de AP con los siguientes objetivos:

- Preseleccionar a los pacientes con sospecha de DVI subsidiarios de realización de ecocardiografía, prueba poco accesible para el médico de familia.
- Facilitar la realización del diagnóstico diferencial de la disnea: un valor normal de BNP puede excluir prácticamente la posibilidad de DVI en pacientes con disnea.
- Conocer de forma aproximada la severidad de la DVI mediante la asociación entre valores plasmáticos de BNP y el estado funcional del paciente y el grado de DVI.
- Una vez conocido el diagnóstico de DVI se puede utilizar el BNP para el control del tratamiento de la IC.

El BNP pueden complementar la información ofrecida por otras pruebas diagnósticas (criterios clínicos, ECG, radiografía de tórax) y puede incluirse como factor importante en la toma de decisiones clínico-terapéuticas.

## Discusión

Dado que la sensibilización social acerca del daño del tabaco sobre la salud crece de manera sostenida en nuestro medio gracias al trabajo realizado por algunos colectivos, como el Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo, y a la transposición de la legislación europea, entre otros, es de esperar que no sea difícil reclutar a fumadores preparados para dejar de fumar. Si eso no es así, recurriremos al marketing.

Es necesario tener en cuenta 2 hechos que podrían dificultar obtener las tasas de abandono previstas: por una parte, el hecho de que los participantes no puedan elegir el tipo de ayuda que desean y, por otra, que profesionales que no son «su» médico o enfermera lleven a cabo las intervenciones. El hecho de no poder elegir la intervención pensamos que no va a tener consecuencias importantes, dado que se trata de fumadores ya preparados para dejar de fumar, es decir, con una motivación alta. En cuanto al segundo hecho, creemos que la participación conjunta del médico y de la enfermera puede producir una interacción positiva que compense la falta de confianza previa en el profesional. En cualquier caso, los resultados obtenidos en estas condiciones podrán luego mejorarse en la práctica.

Un ensayo clínico que pretende conocer la efectividad de una intervención de promoción de la salud, y no de un fármaco, no permite el enmascaramiento de los pacientes ni de los profesionales. Esto es una debilidad del estudio, aunque, al mismo tiempo, la aleatorización individual representa una fortaleza frente a otros diseños (aleatorización por grupos —clusters—, estudios cuasi experimentales, etc.). Por último, hay que considerar que un abandono del tabaquismo a los 12 meses no es un abandono definitivo, como ha sido puesto de manifiesto<sup>17</sup>. Debemos pues plantearnos la oportunidad que se ofrece de realizar un seguimiento a más largo plazo de esta cohorte de fumadores, tanto los que van a abandonar el tabaco como los que no lo van a conseguir en este intento en el que vamos a acompañarles.

## Bibliografía

1. Cowie MR. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18:208-25.
2. Díaz S, Lobos JM, García D. La insuficiencia cardíaca en la comunidad. Prevención, diagnóstico clínico y aproximación multidisciplinaria al paciente con insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)* 2001;2 Supl 3:3-9.
3. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and left ventricular enlargement trial: the SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
4. McKelvie RS, Benedict CR, Yusuf S. Evidence based cardiology. Prevention of congestive heart failure and management of asymptomatic left ventricular dysfunction. *BMJ*. 1999;318:1400-2.
5. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 1996;77:828-31.
6. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001;141:367-74.

7. Crilley JG, Farrer M. Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. *Heart*. 2001;86:638-42.
8. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:202-9.
9. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, Von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1934-41.
10. Landray MJ, Lehman R, Arnold I. Measuring brain natriuretic peptide in suspected left ventricular systolic dysfunction in general practice: cross-sectional study. *BMJ*. 2000;320:985-6.
11. McClure SJ, Caruana L, Davie AP, Goldthorp S, McMurray JJV. Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular dysfunction in primary care. *BMJ*. 1998;317:516-9.
12. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997;350:1349-53.
13. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998;351:9-13.
14. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PWF, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med*. 1999;159:1197-204.
15. Smith H, Pickering RM, Struthers A, Simpson I, Mant D. Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: observational study. *BMJ*. 2000;320:906-8.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis. 9th ed. Boston: Little & Brown Co.; 1994.
17. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). 2001. American College of Cardiology Web site. Disponible en: [http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf\\_index.htm](http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm)
18. Navarro-López F, De Teresa E, López-Sendón JL, Castro A, Anguita MP, Vázquez JA, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Insuficiencia Cardíaca y Shock Cardiogénico [monograph on the Internet]. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, 2000 [accedido 9 Mar 05]. Disponible en: <http://www.secardiologia.es>.
19. Mizuno Y, Yasue H, Oshima S, Yoshimura M, Ogawa H, Morita E, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with acute myocardial infarction. *J Card Failure*. 1997;3:287-93.
20. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Fukai D, Maeda Y, et al. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J*. 1997;134:910-6.
21. Sanderson JE, Chan WW, Hung YT, Chan SK, Shun IO, Raymond K, et al. Effect of low dose beta-blockers on atrial and ventricular (B-type) natriuretic factor in heart failure: a double blind, randomised comparison of meoprolol and a third generation vasodilating beta-blocker. *Br Heart J*. 1995;74:502-7.



ANEXO 4









## ORIGINAL

# Validez y utilidad del péptido ventricular natriurético tipo B (BNP) en la detección de disfunción ventricular izquierda en pacientes de alto riesgo en atención primaria

José M. Lobos Bejarano<sup>a,\*</sup>, Cristina Horrillo García<sup>b</sup>, Ana I. González-González<sup>c</sup>, Ángel Castellanos Rodríguez<sup>d</sup>, Santiago Díaz Sánchez<sup>e</sup>, Javier Castellanos Maroto<sup>f</sup>, Ricardo Rodríguez-Barrientos<sup>g</sup> y Miguel A. García-Fernández<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud Villablanca, Unidad Docente de MFyC, Área 1 de Atención Primaria, Madrid, España

<sup>b</sup> Centro de Salud Manzanares, Área 5 de Atención Primaria, Madrid, España

<sup>c</sup> Centro de Salud Vicente Muzas, Área 4 de Atención Primaria, Madrid, España

<sup>d</sup> Centro de Salud B. del Pilar, Área 5 de Atención Primaria, Madrid, España

<sup>e</sup> Centro de Salud Pintores, Área 10 de Atención Primaria, Madrid, España

<sup>f</sup> Centro de Salud Estrella, Área 1 de Atención Primaria, Madrid, España

<sup>g</sup> Unidad de Investigación, Área 5 de Atención Primaria, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 20 de septiembre de 2010; aceptado el 10 de diciembre de 2010

Disponible en Internet el 1 de junio de 2011

## PALABRAS CLAVE

Péptido natriurético ventricular;  
Disfunción ventricular izquierda;  
Insuficiencia cardiaca;  
Cribado;  
Atención primaria

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la validez y utilidad del BNP en atención primaria para detectar la disfunción ventricular en pacientes asintomáticos con alto riesgo de insuficiencia cardiaca (IC).

**Diseño:** Estudio descriptivo prospectivo y multicéntrico de validación de prueba diagnóstica.

**Emplazamiento:** Consultas de atención primaria de 7 centros de salud de la comunidad de Madrid.

**Participantes:** Muestra consecutiva de 204 pacientes asintomáticos con riesgo elevado de presentar IC (estadios A y B de la *American Heart Association*).

**Mediciones principales:** Se recogieron datos de la anamnesis, exploración física, electrocardiograma, factores de riesgo de IC y tratamiento actual. Se determinó el BNP en sangre venosa en la propia consulta mediante Triage BNP Test® (Biosite®) realizándose en las siguientes 72 h un ecocardiograma (prueba de referencia). Comparamos los niveles de BNP según presencia o ausencia de disfunción ventricular, tipo (sistólica/diastólica) y grado. Se calcularon la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos para el mejor punto de corte en la curva ROC.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmlobos@telefonica.net](mailto:jmlobos@telefonica.net) (J.M. Lobos Bejarano).

**KEYWORDS**

Brain Natriuretic Peptide (BNP);  
Heart failure;  
Left ventricular dysfunction;  
Screening;  
Primary care

**Resultados:** Los valores de BNP fueron más altos ( $p < 0,001$ ) en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI). No se hallaron diferencias significativas para la disfunción diastólica. El mejor punto de corte para la detección de DSVI fue 71,00 pg/ml, siendo el área bajo la curva de 0,757 (IC 95%: 0,64-0,87). La sensibilidad fue del 75% (IC 95%: 50,66-99,34), especificidad 70,19% (62,81-77,57), valor predictivo positivo 20% (IC 95%: 9,05-30,95) y valor predictivo negativo 96,58% (IC 95%: 92,86-100), siendo la prevalencia de DSVI en esta población del 9,04%.

**Conclusiones:** El BNP puede tener utilidad en el diagnóstico precoz de DSVI en pacientes de alto riesgo de IC en consultas de atención primaria debido a su alto VPN ( $> 96\%$ ).

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Validity and usefulness of B-type natriuretic peptide (BNP) for early detection of left ventricular dysfunction in high-risk patients in Primary Care

**Abstract**

**Objective:** The aim of this study was to determine the accuracy of BNP test for early diagnosis of left ventricular dysfunction in patients at high-risk for heart failure.

**Design:** Cross-sectional descriptive study.

**Setting:** 7 Primary Care Centres in Madrid (Spain).

**Participants:** A consecutive sample of 204 consecutive asymptomatic patients with high risk for heart failure (Stages A-B, AHA/ACC Classification).

**Main measurements:** BNP plasma levels were measured in the clinical setting using Triage BNP Test® (Biosite®) and an echocardiography was performed in the following 3 days in a single hospital unit as a reference standard. Plasma BNP levels were compared depending on the presence/absence of left ventricular dysfunction (LVD), type and severity degree. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and Área under the receiver operating characteristic curve (ROC) for BNP assay were calculated.

**Results:** BNP values were significantly higher ( $P < .001$ ) in patients with left ventricular systolic dysfunction (LVSD). No significant differences were found for diastolic dysfunction. The best cut-off value to discriminate the patients with LVSD was 71.00 pg/ml, with an Área under the ROC curve of 0.757 (95% CI 0.64-0.87). Sensitivity for LVD diagnosis was 75% (95% CI 50.66-99.34), specificity 70.19% (95% CI 62.81-77.57), positive predictive value (PPV) 20% (95% CI 9.05-30.95), and negative predictive value (NPV) 96.58% (95% CI 92.86-100), with LVSD prevalence of 9.04% in this population.

**Conclusions:** BNP determinations are of value in diagnosing LVSD in a primary care setting, with similar sensitivities and specificities. Due to the high NPV is useful to *rule-out* patients for echocardiography.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad con una elevada morbilidad y mortalidad, cuya prevalencia e incidencia continúan aumentando debido a la mayor esperanza de vida y a un mejor pronóstico de distintas cardiopatías<sup>1</sup>. En España, es la primera causa de ingreso hospitalario en mayores de 65 años y ocupa un lugar destacado como causa de muerte (el 20% entre los fallecimientos por causas cardiovasculares)<sup>2</sup>. La clasificación del American College of Cardiology/American Heart Association<sup>3</sup> en los estadios A, B, C y D, hoy día ampliamente aceptada, subraya el enfoque preventivo de la IC a través del reconocimiento y actuación en estadios preclínicos como el estadio A (factores de riesgo estrechamente ligados al desarrollo de IC) y estadio B (presencia de daño cardíaco estructural ligado al ulterior desarrollo de IC). La importancia del diagnóstico precoz está plenamente reconocida en subgrupos con alta probabilidad de presentar una disfunción sistólica ventricular izquierda

(DSVI), por ejemplo pacientes tras un infarto agudo de miocardio en los que la ecocardiografía forma parte de la evaluación sistemática antes del alta<sup>4</sup>. En presencia de DSVI y/o IC sintomática, distintos tratamientos farmacológicos (IECA, ARA-II, bloqueantes beta, antialdosterónicos) han demostrado ser eficaces para modificar el curso clínico de la enfermedad, reducir las complicaciones y mejorar la supervivencia<sup>5,6</sup>.

En la historia natural de la IC, distintos sistemas neurohormonales se activan desde estadios iniciales, aun en ausencia de síntomas clínicos, posiblemente durante meses o años<sup>2,7</sup>. Uno de los mecanismos involucrados desde fases precoces es el de los péptidos natriuréticos, secretados desde la aurícula y el ventrículo en respuesta a la sobrecarga de presión y/o volumen<sup>8</sup>.

La determinación plasmática del péptido natriurético ventricular tipo B (BNP) ha sido valorada en diversos estudios como posible método para el cribado de DSVI en la comunidad o en pacientes con sospecha clínica de IC<sup>9,10</sup> o en

población de alto riesgo, por ejemplo con un infarto de miocardio previo<sup>11</sup>. En presencia de síntomas clínicos (disnea) el BNP ha sido ampliamente validado en distintos estudios de modo que un valor normal de BNP prácticamente excluye (con un VPN del 98%) la insuficiencia cardiaca como factor causal, lo que le hace especialmente útil en los departamentos de urgencias<sup>12,13</sup>. El BNP ha demostrado ser también un excelente marcador pronóstico en la IC ya que sus valores plasmáticos se asocian fuertemente con el grado funcional del paciente y la severidad de la disfunción ventricular, pudiéndose utilizar en la práctica clínica para la monitorización y el seguimiento en el tratamiento de la IC crónica (tratamiento guiado)<sup>14</sup>.

Lo que se observa en los distintos estudios es que entre población asintomática con bajo riesgo de IC (por tanto, con baja prevalencia de enfermedad), la precisión y utilidad del BNP para la detección precoz de la DSVI es baja y, por el contrario, en población con alto riesgo de IC (con prevalencia de la enfermedad media o alta), y más aún en presencia de síntomas clínicos, la precisión y utilidad clínica aumentan significativamente, sobre todo a expensas de un elevado valor predictivo negativo<sup>14</sup>. Por tanto, la utilidad del BNP como método de cribado de la DSVI está en relación directa con la prevalencia de la misma en la población estudiada.

Algunas características demográficas (sexo, edad) o clínicas (presencia de insuficiencia renal, obesidad), frecuentes en la población atendida, pueden modificar los valores de BNP y de hecho se definen distintos puntos de corte por ejemplo según la edad<sup>8,14</sup>.

El objetivo principal de nuestro estudio es determinar la validez y utilidad del BNP para la detección de DSVI en pacientes con perfil de alto riesgo de IC atendidos en condiciones de práctica clínica habitual en atención primaria, donde la incertidumbre diagnóstica es habitualmente elevada y los recursos diagnósticos limitados<sup>2</sup>.

## Material y métodos

### Diseño general y población de estudio

Se realizó un estudio multicéntrico descriptivo transversal de validación de prueba diagnóstica en 7 centros de salud pertenecientes a 4 áreas sanitarias del Servicio Madrileño de la Salud, de febrero a junio de 2008.

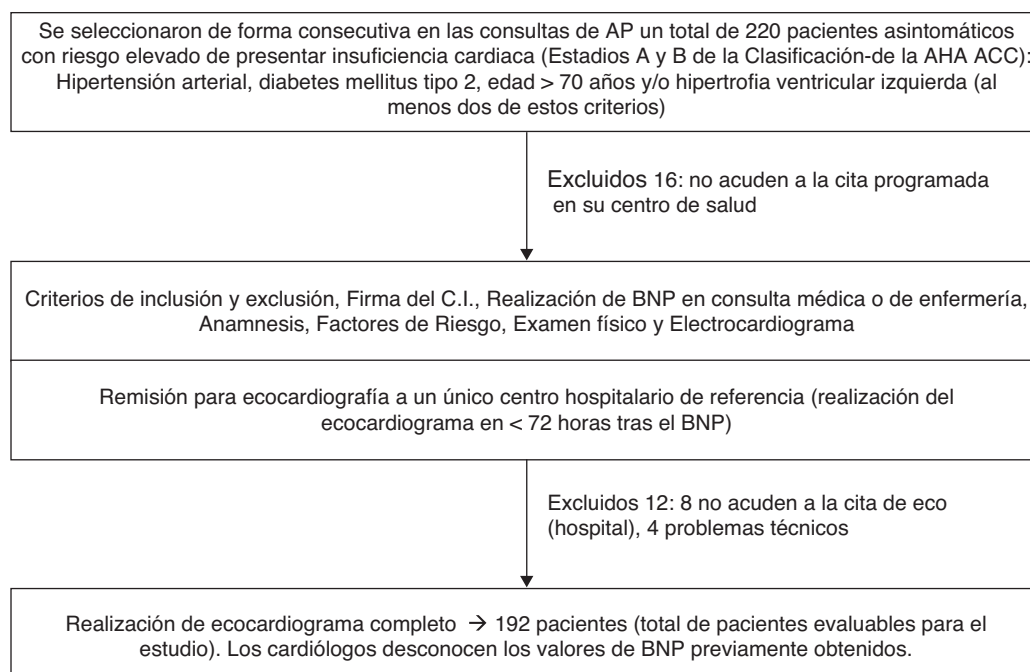
Los criterios de inclusión y exclusión y del resto de criterios de valoración, así como el cálculo del tamaño de la muestra han sido publicados previamente<sup>15</sup>. Se trata de pacientes asintomáticos con riesgo elevado de IC sin diagnóstico previo de IC ni evidencia o antecedentes de DSVI conocida. Se utilizaron los factores de riesgo de IC definidos en el estudio de Framingham de forma combinada con la definición de estadio A y B de la AHA/ACC<sup>3</sup>. Los pacientes se seleccionaron de manera consecutiva entre los que acudían a consulta para controles rutinarios. Se solicitó la participación voluntaria, incluyendo la firma del consentimiento. Se informó del estudio y se obtuvo la aprobación de los comités éticos de los centros correspondientes.

Se recogieron datos de anamnesis, exploración física y electrocardiograma (ECG) para evaluar los factores de riesgo de IC. La determinación del BNP se realizó en la consulta de atención primaria por el médico y la enfermera responsable del paciente utilizando el Triage BNP test® (Biosite®) basado en técnica de RIA (*radioimmunosorbent assay*) que permite la obtención de un resultado rápido (< 15 min) con una muestra de 2 ml de sangre venosa, siguiendo de forma estricta las instrucciones del fabricante. La valoración de las concentraciones de BNP se realizó por los investigadores sin conocer los resultados de la ecocardiografía. Posteriormente los pacientes eran enviados al servicio de Imagen Cardíaca del Hospital General Gregorio Marañón de Madrid para la realización de un ecocardiograma (en las siguientes 72 h) que constituyó la prueba de referencia. La valoración ecocardiográfica fue realizada por 2 cardiólogos especializados independientes (concordancia interobservador > 95%) que desconocían los valores de BNP. Se calculó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a través del método de Simpson, considerando disfunción sistólica si FEVI < 50%. La valoración de la función diastólica se realizó midiendo mediante ecocardiografía Doppler los siguientes parámetros<sup>16</sup>: relación onda E/onda A (normal > 1), tiempo de desaceleración de la onda E (normal 200-220 ms), tiempo de relajación isovolumétrica (normal > 100 ms), velocidad máxima de la onda AR en venas pulmonares (menor 35 cm/s), diferencia entre la duración de la onda AR de las venas pulmonares y la onda A del flujo mitral (normal < 20 ms), velocidad de la onda E por Doppler tisular (normal > 8 cm/s) y la velocidad de propagación del llenado mitral en modo M-color (normal > 45 cm/s). Se consideró que existía disfunción diastólica cuando se encontraban alterados 3 o más de los anteriores parámetros. Se utilizó el equipo ACUSON SEQUOIA 512 y se obtuvo la grabación en soporte vídeo digital de los estudios.

### Variables y métodos estadísticos utilizados

Las variables principales para el análisis descriptivo fueron: edad, sexo, antecedente de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, dislipidemia, obesidad y ECG anormal. Cuando las variables seguían una distribución normal se utilizaron proporciones o media y desviación estándar, en caso contrario se usaron rangos y mediana.

Se empleó el análisis de las curvas ROC para valorar la capacidad del BNP para detectar disfunción del ventrículo izquierdo. Se escogió el valor que tuviera una óptima sensibilidad con la mayor especificidad posible. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con sus intervalos de confianza para ese punto. Se realizó un análisis comparativo entre los niveles de BNP en los pacientes con disfunción ventricular sistólica, diastólica o ambas para comprobar si las diferencias eran estadísticamente significativas. En el análisis comparativo se utilizó el test de Kolmogorov-Simonov, que documentó que los valores de BNP no seguían una distribución normal, por lo que se utilizó el test de U de Mann-Whitney.



**Esquema general del estudio:** Algoritmo de selección de los pacientes para el estudio a partir de las consultas de atención primaria de los 7 centros de salud participantes.

## Resultados

Se incluyeron 204 pacientes con alto riesgo de IC. En 12 casos no fue posible la realización del ecocardiograma (8 no acudieron a la cita, 4 dificultades técnicas), por lo que fueron incluidos en el análisis final 192 pacientes. En el análisis descriptivo de los datos demográficos y clínicos se obtuvo una mediana de edad de 72,00 años (63,32-80,68), siendo el 46,9% varones y el 53,1% mujeres. Los factores de riesgo, datos clínicos, así como los tratamientos farmacológicos se recogen en la [tabla 1](#).

El valor de BNP seleccionado en las curvas ROC como mejor punto de corte para el diagnóstico de DSVI fue de 71,00 pg/ml (38,07-151,00) ([fig. 1](#)); obteniendo un área bajo la curva de 0,757 (IC 95%: 0,64-0,87) ([fig. 2](#)). La sensibilidad del test para el diagnóstico de disfunción sistólica fue del 75% (IC 95%: 50,66-99,34), la especificidad del 70,2% (IC 95%: 62,81-77,56), el VPP del 20% (IC 95%: 9,05-30,95), y VPN del 96,6% (IC 95%: 92,86-100), siendo la prevalencia de DSVI en la muestra estudiada del 9,04% (IC 95%: 4,53-13,55).

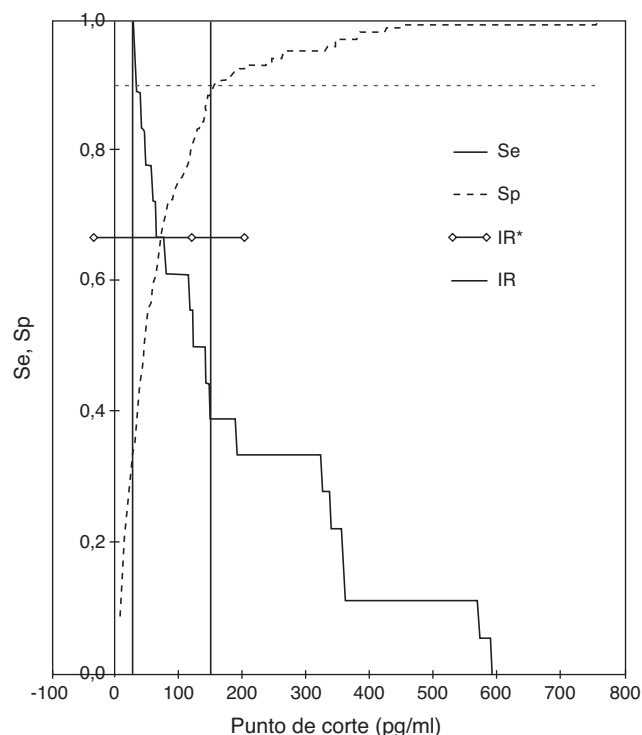
Al comparar los niveles de BNP según presencia o ausencia de disfunción ventricular sistólica, diastólica o ambas, obtuvimos los siguientes resultados: la mediana de los niveles de BNP en pacientes con DSVI fue de 139,00 pg/ml, respecto a 42,15 pg/ml que no la presentaban, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) ([fig. 3](#)). La mediana de niveles de BNP en pacientes con disfunción diastólica fue de 41,20 pg/ml, con respecto a 48,80 pg/ml que no la tenían ( $p = 0,839$ ); y la mediana de los niveles de BNP en pacientes con cualquiera de las disfunciones fueron de 72,0 pg/ml, con respecto a 44,40 pg/ml que no las presentaban ( $p = 0,088$ ).

## Discusión

La utilidad clínica del BNP se ha establecido en distintas situaciones clínicas en el contexto de la disfunción ventricular asintomática y la IC clínica<sup>14</sup>. Las Guías Europeas para el Diagnóstico y Tratamiento de la IC<sup>17</sup>, incluyen el BNP en el algoritmo diagnóstico de la IC junto a otras pruebas iniciales, como el electrocardiograma, la radiografía de tórax y el ecocardiograma. Sin embargo, aunque los valores bajos de BNP ( $< 100$  pg/ml) «excluyen» (*rule out*) la IC y valores muy elevados ( $BNP > 400$  pg/ml) apoyarían fuertemente el diagnóstico, hay una amplia zona gris (valores de BNP entre 100 y 400 pg/ml) donde las dudas diagnósticas se mantienen.

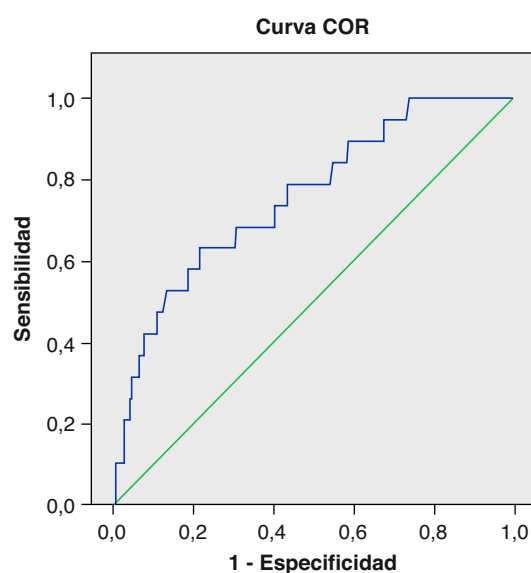
Un estudio observacional<sup>10</sup> incluyó 610 sujetos de edad media para evaluar el BNP como marcador de diferentes grados de disfunción ventricular con o sin HVI, mostrando que los valores de BNP varían según el grado de disfunción y la presencia o ausencia de hipertrofia, con un VPN del 99,5% (mejor punto de corte,  $BNP = 34$  pg/ml) en pacientes con DSVI severa y HVI. En otro estudio<sup>11</sup> realizado en 200 pacientes derivados a ecocardiografía para evaluar la presencia o ausencia de DSVI se utilizó el *Triage® BNP Test* (Biosite®). Los pacientes sin DSVI presentaron niveles de BNP más bajos con un punto de corte con mayor VPN (93%) de 38,5 pg/ml, mientras que el de mayor seguridad diagnóstica y especificidad (VPP: 98%, especificidad: 98%) fue de 75 pg/ml, similar al encontrado por nosotros.

Por tanto, los puntos de corte recomendados de BNP o NT-proBNP son más altos cuando se utiliza en el ámbito de urgencias para la valoración de pacientes con disnea y significativamente más bajos cuando se utiliza para el cribado de la DSVI en población general o de atención primaria<sup>9-15</sup> donde la prevalencia de la enfermedad es significativamente



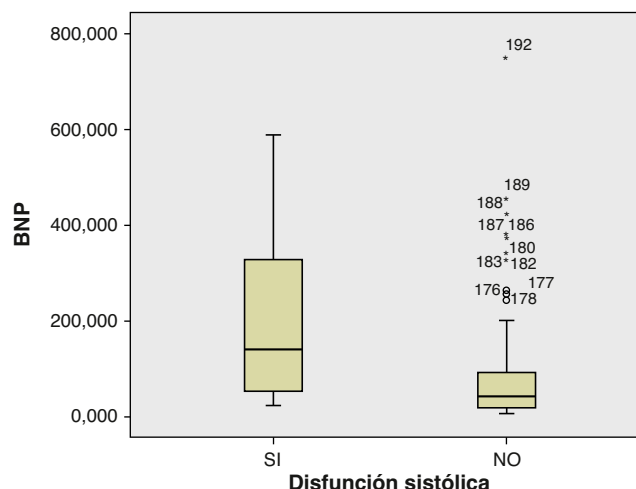
**Figura 1** Curvas de sensibilidad (Se) y especificidad (Sp) de los valores de BNP para detectar disfunción sistólica ventricular izquierda. El mejor punto de corte se obtuvo en 71,00 (38,07-151).

menor. En cuanto a la DSVI asintomática, los resultados obtenidos en diversos estudios son controvertidos, ya que los rangos de BNP observados incluyen a menudo los valores normales de población general, no habiéndose demostrado



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Figura 2** Área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) de sensibilidad y especificidad del BNP para el diagnóstico de disfunción sistólica. Valor del área: 0,757 (IC 95%: 0,644-0,870).



**Figura 3** Análisis comparativo entre los valores obtenidos de BNP y presencia o ausencia de disfunción ventricular sistólica definida como FE < 50%. Valores promedio de 139 pg/ml (FE < 50%) y 42,15 (FE normal) ( $p < 0,001$ ). FE: fracción de eyección.

aún su idoneidad como prueba de detección<sup>9</sup>. En un amplio estudio reciente<sup>18</sup> realizado en Italia sobre una población de 1.012 pacientes en estadio A de la AHA/ACC (diabéticos y/o hipertensos captados en atención primaria), se encontró una sensibilidad del 100% y un VPN del 99,5% para detectar disfunción ventricular asintomática (sistólica y/o diastólica moderada o grave) utilizando el NT-proBNP con un mejor punto de corte de 125 pg/ml. Sin embargo, la prevalencia de disfunción sistólica en esta población fue anormalmente baja (1%) y por tanto 4 de cada 5 pacientes diagnosticados de disfunción ventricular (5% del total) lo fueron por disfunción diastólica. Se desconocen las implicaciones clínicas y terapéuticas de este hecho como mero hallazgo en ausencia de síntomas clínicos<sup>17</sup> y por tanto el valor del cribado para este fin. El BNP no puede emplearse para realizar el diagnóstico diferencial del tipo de disfunción ventricular subyacente en pacientes con síntomas de IC ya que la elevación del BNP depende del aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo<sup>19</sup>.

Nuestro estudio se ha realizado en consultas de atención primaria en condiciones de práctica clínica habitual con un dispositivo de *point of care* (Triage BNP) por los propios médicos investigadores y enfermería, lo que reproduce bien las condiciones en que podría realizarse un cribado de disfunción ventricular en población de alto riesgo mediante detección oportunista<sup>20</sup>. Los valores séricos de BNP obtenidos se encontraban significativamente aumentados ( $p < 0,01$ ) en pacientes con disfunción sistólica, incluso analizados por separado según otras condiciones o factores de riesgo, lo cual indica que el BNP es un predictor independiente de DSVI. No hubo diferencias significativas para la disfunción diastólica, que fue muy frecuente sobre todo en sujetos hipertensos, hecho ya documentado<sup>21</sup>. Una proporción considerable de pacientes incluida en este estudio con valores de BNP intermedios o en la «zona gris» (un 25% del total de la muestra con valores de BNP entre 100-400 pg/ml) refleja la realidad de los pacientes atendidos en la práctica habitual de atención primaria.



**Tabla 1** Características basales de los pacientes

Variable	Número absoluto y proporción sobre la muestra total (n = 192)
<i>Características generales</i>	
<i>Sexo</i>	
• Varones	90 (46,9%)
• Mujeres	102 (53,1%)
<i>Raza</i>	
• Blanca	188 (98%)
• Otras	4 (2%)
<i>Factores de riesgo y antecedentes</i>	
• Hipertensión arterial	179 (93,2%)
• Diabetes mellitus	92 (48%)
• Cardiopatía isquémica	42 (21,8%)
• Tabaquismo	25 (13,1%)
• Obesidad (IMC > 30)	77 (40,1%)
• Dislipidemia	104 (54,1%)
<i>Fármacos cardiovasculares</i>	
• Diuréticos tiacídicos	112 (58,3%)
• Diuréticos del asa	10 (5,2%)
• IECA	84 (43,7%)
• ARA-II	42 (21,8%)
• Antialdosterónicos	8 (4,1%)
• Bloqueantes $\beta$ -adrenérgicos	50 (26%)
• Antagonistas del calcio	44 (22,9%)
• Digoxina	10 (5,2%)
• Otros antiarrítmicos	6 (3,1%)
• Nitratos	26 (13,5%)
• Aspirina	50 (26%)
• Acenocumarol	12 (6,2%)
• Estatinas	118 (61,4%)

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; ECG: electrocardiograma; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal.

Entre las limitaciones del estudio está no haberse utilizado un método de muestreo no probabilístico, por lo cual la representatividad no está asegurada respecto a toda la población de referencia. Adicionalmente, se conoce que el tratamiento con ciertos fármacos (IECA, bloqueantes beta) en el contexto de la IC sintomática, pueden modificar los valores plasmáticos del BNP; en el estudio, dichos fármacos eran utilizados sobre todo como antihipertensivos.

Un elevado VPN permite descartar (*rule out*) pacientes para la realización de ecocardiografía. El valor obtenido en el presente estudio (VPN > 96%) indica que en sujetos asintomáticos de alto riesgo en atención primaria en los que se pretende descartar la presencia de DSVI, el BNP dejaría sin reconocer a muy pocos pacientes. Aun así, en presencia de un riesgo de DSVI muy alto (por ejemplo, pacientes con cardiopatía isquémica) debería realizarse ecocardiografía en todos los casos. El bajo VPP (20%) y en particular la especificidad encontrada del 70% indica que 7 de cada 10 pacientes fueron bien clasificados por la prueba como «sanos» (ausencia de DSVI) al presentar un BNP inferior al

punto de corte. Según estos resultados habría que realizar un ecocardiograma en una cierta proporción de pacientes que no presentarían DSVI –falsos positivos– ( $\approx 21\%$  del total de pacientes del estudio) que resultaría asumible<sup>22</sup>.

El punto de corte óptimo para discriminar al paciente con mayor probabilidad de padecer DSVI fue de 71,00 pg/ml. Reducir el punto de corte, como se ha hecho en otros estudios en atención primaria o en la comunidad<sup>22,23</sup> cuyos resultados son bastante concordantes con el nuestro, redundaría en una mayor sensibilidad a expensas de perder especificidad. El punto de corte podría modificarse en función de la prevalencia de DSVI en la población estudiada, que en nuestro caso ha sido alta (9%). Probablemente los valores de BNP combinados con otros datos clínicos o pruebas de fácil acceso en la consulta, como antecedentes personales, exploración física, ECG o radiografía de tórax, podrían aumentar la precisión diagnóstica y la utilidad de la prueba, lo que puede ser motivo de futuros estudios.

## Conclusiones

El BNP puede tener utilidad en el diagnóstico precoz de DSVI en pacientes de alto riesgo de IC en atención primaria, con similares valores de sensibilidad y especificidad. Utilizando un punto de corte de 71 pg/ml se alcanza un elevado VPN (> 96%) que permitiría descartar (*rule out*) pacientes para la ecocardiografía. Los resultados positivos requieren confirmación diagnóstica.

## Lo conocido sobre el tema

- La determinación de BNP es muy útil en pacientes con disnea para descartar su origen cardíaco (VPN 98%) incluyéndose actualmente en el algoritmo diagnóstico inicial de la insuficiencia cardíaca en la guías clínicas.
- En pacientes asintomáticos, hay dudas sobre su pertinencia en el cribado de la disfunción ventricular sistólica. No parece indicado en la comunidad o población de bajo riesgo (baja prevalencia de la enfermedad).
- En determinados subgrupos de alto riesgo, se han documentado resultados positivos del cribado, pero existe cierta heterogeneidad y hay pocos estudios realizados en el ámbito de la atención primaria.

## Qué aporta este estudio

- En pacientes asintomáticos de alto riesgo de IC atendidos en la práctica habitual de atención primaria (sobre todo pacientes hipertensos con factores de riesgo adicionales) la determinación del BNP mediante un dispositivo de *point of care* en la propia consulta permite descartar la presencia de disfunción ventricular sistólica con un VPN del 96%.

## Financiación

Este proyecto ha sido posible gracias a una beca educacional no condicionada de AstraZeneca España y al apoyo logístico de Biosite® España.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.
- Lobos JM, Díaz-Sánchez S, Mosquera J. Estadios evolutivos y prevención de la insuficiencia cardíaca. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2007;8:3-15.
- ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult (Summary Article). A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1116-43.
- McKelvie RS, Benedict CR, Yusuf S. Evidence based cardiology. Prevention of congestive heart failure and management of asymptomatic left ventricular dysfunction. *BMJ*. 1999;318:1400-2.
- Agustí A, Durán M, Arnau JM, Rodríguez-Cumplido, Diogène E, Casas J, et al. Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca basado en la evidencia. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:715-34.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown Jr EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and left ventricular enlargement trial: the SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
- Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet*. 1992;340:88-92.
- de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362:316-22.
- Vassan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart Study. *JAMA*. 2002;288:1252-9.
- Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997;350:1349-53.
- Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001;141:367-73.
- Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Maisel A, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:202-9.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161-7.
- Bayés-Genís A. NTproBNP circulante, un nuevo biomarcador para el diagnóstico del paciente con disnea aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1142-4.
- González AI, Lobos JM, Horrillo C, Castellanos J, Díaz-Sánchez S, Castellanos A, et al. Péptido cerebral natriurético en atención primaria: valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. *Aten Primaria*. 2005;36:510-4.
- Navarro-López F, de Teresa E, López Sendón JL, Castro Beiras A. Guías del diagnóstico, clasificación y tratamiento de la insuficiencia cardíaca y del shock cardiogénico. Informe del grupo de trabajo de insuficiencia cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52 Suppl 2:1-54.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1329-1329.
- Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C. The role of N-terminal pro brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF Study. *J Cardiac Fail*. 2009;15:377-84.
- Luchner A, Burnett J, Jougasaky M, Hense HW, Heid I, Munders F, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hipertens*. 2000;18:1121-8.
- Lobos JM. Insuficiencia cardíaca. Visión actual desde la medicina de familia. *Aten Primaria*. 2003;32:131-4.
- Dahlstrom U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2004;6:281-7.
- Silver MA, Pisano C. High incidence of elevated B-type natriuretic peptide levels and risk factors of heart failure in an unselected at risk population (stage A): implications for heart failure screening programs. *Congest Heart Fail*. 2003;9:127-32.
- Hobbs FDR, Davis RC, Roalke AK, Hare R, Davies MK. Reliability of N-terminal proBNP assay in diagnosis of left ventricular systolic dysfunction within representative and high risk populations. *Heart*. 2004;90:866-70.









“Siempre ría cuando pueda, es la medicina más barata”  
Lord Byron

“El que lee mucho, mucho sabe, pero el que observa mucho, sabe todavía más”  
Alejandro Dumas

“La investigación de las enfermedades ha avanzado tanto que cada vez es más difícil  
encontrar a alguien que esté completamente sano”.  
Aldous Huxley